Aus dem
Institut für Pathologie
am Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin (Dir. Prof. Dr. S. Blümcke)

Konjunktivitis lignosa; Licht- und Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pathogenese anhand zweier Fallbeispiele.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf Schmidt
aus Düsseldorf

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0061

Aus dem
Institut für Pathologie
am Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin (Dir. Prof. Dr. S. Blümcke)

Konjunktivitis lignosa; Licht- und Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Pathogenese anhand zweier Fallbeispiele.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ralf Schmidt
aus Düsseldorf

Referent : Professor Dr. med. S. Blümcke
Korreferent : Professor Dr. med. H. Witschel

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 2.9.1985

Inhalt: Seite

A) Einführung 1

B) Literaturübersicht 3
- I) Bisherige Veröffentlichungen
- II) Zur Namensgebung der Konjunktivitis lignosa
- III) Charakteristische Merkmale
  - 1) Alter
  - 2) Geschlechtsgebundene Verteilung
  - 3) Lokalisation der Veränderungen
  - 4) Hereditäre Disposition
  - 5) Begleiterkrankungen
  - 6) Verlauf
  - 7) Dauer
  - 8) Lokalbefund
- IV) Labormedizinische Untersuchungen
  - 1) Bakteriologie/Virologie
  - 2) Histologie
  - 3) Histochemie
  - 4) Elektronenmikroskopie
  - 5) Immunfluoreszenzmikroskopie
  - 6) Biochemie
- V) Therapie

C) Kasuistik 21
- I) Fall 1
  - 1) Klinik und Therapie
  - 2) Morphologie
    - a) Lichtmikroskopie
      - α) Material und Methode
      - ß) Ergebnisse
    - b) Elektronenmikroskopie
      - α) Material und Methode
      - ß) Ergebnisse

II) Fall 2
1) Klinik und Therapie
2) Morphologie
a) Lichtmikroskopie
α) Material und Methode
ß) Ergebnisse
b) Elektronenmikroskopie
α) Material und Methode
ß) Ergebnisse
III) Kontrolluntersuchung
IV) Vergleichende Untersuchung

D) Diskussion 41

E) Zusammenfassung 48

F) Literaturverzeichnis 49

G) Danksagung 55

H) Lebenslauf 56

A) Einführung

I) Zum Thema

Die Konjunktivitis lignosa ist eine sehr selten auftretende und in ihrem Verlauf außerordentlich chronische Bindehautentzündung. Es handelt sich um eine pseudomembranöse Bindehautentzündung, die zu einer umschriebenen Gewebeverdickung führt. Zum ersten Mal wurde dieses Krankheitsbild von Borel (1933) wegen der hölzernen Induration an den Augenlidern als Konjunktivitis lignosa bezeichnet.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis heute unklar geblieben.

Sie tritt besonders häufig im Kindesalter auf. Der Krankheitsverlauf dauert Monate bis Jahre, manchmal sogar Jahrzehnte.

Das weibliche Geschlecht scheint häufiger betroffen zu sein, als das Männliche.

Eine hereditäre Disposition konnte in einigen Fällen nachgewiesen werden.

Die Veränderungen können die Konjunktiven eines Auges oder beider Augen betreffen. Der Lokalbefund ist charakterisiert durch die pseudomembranöse Entzündung, die zu einer Verdickung der Lider führt. Als lokale Komplikationen sind die Hornhautbeteiligung mit Trübung und Vaskularisation und auch die Perforation der Kornea gefürchtet.

Oft entstehen die Veränderungen akut im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie Angina, Stomatitis, Nasopharyngitis, Vulvovaginitis.

Die verschiedensten therapeutischen Maßnahmen sind ohne zufriedenstellende Erfolge geblieben.

Zahlreiche morphologische Untersuchungen zeigen ein entzündliches Granulationsgewebe mit einigen Besonderheiten in seiner Zusammensetzung.

In einer Einteilung der pseudomembranösen Konjunktivitiden nach Pau (1974) wird sie den nicht infektiösen zugeordnet (Vergl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der pseudomembranösen Konjunktivitiden (Pau, 1974).

infektiöse	nicht infektiöse	bei Hauterkr.
a) Bakterien	a) K. allerg. Genese	a) Fuchs Syn.
b) Viren	b) K. lignosa	b) Lyell Syn.
		c) Pemphigus
		d) Reiter Sy.
		e) Rosacea
		f) M. Boeck

II) Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Übersicht der bisher veröffentlichten Fälle erstellt werden, die Erkrankung anhand zweier Fallbeispiele dargestellt werden sowie der Frage nachgegangen werden, ob im Falle der Konjunktivitis lignosa eine Wundheilungsstörung vorliegen könnte.

B) Literaturübersicht

I) Bisherige Veröffentlichungen

Im Jahre 1964 hat Nover eine Übersicht über die bis zu diesem Zeitpunkt erschienenen Arbeiten zum Thema Konjunktivitis lignosa erstellt.
In der vorliegenden Arbeit sind die seit 1964 veröffentlichten Fälle sowie einige von Nover nicht berücksichtigte aber bereits vor 1964 erschienenen Arbeiten zusammengestellt (Auflistung dieser Arbeiten: Tabelle 2)
Zu den von Nover erwähnten 30 Fällen kommen 52 Beobachtungen hinzu, womit sich die Zahl der bekannt gewordenen Fälle auf 82 erhöht.

II) Zur Namensgebung der Konjunktivitis lignosa

Über die, von Borel (1933) eingeführte, Benennung "Konjunktivitis lignosa" dieser, in ihrer Ätiologie ungeklärten Erkrankung, besteht bei den Autoren weitgehend Einigkeit. Lediglich Spaeth (1967) schlägt vor, von einer "idiopathischen chronischen membranösen Konjunktivitis" zu sprechen, um somit eine deutliche Abgrenzung zu den in ihrer Ätiologie geklärten, ebenfalls membranösen Konjunktivitiden zu schaffen.

III) Charakteristische Merkmale (Vergleiche auch Tabelle 2)

1) Alter

Die Krankheit kann in jedem Alter beginnen, tritt aber bevorzugt erstmals im Kindesalter auf. In 32 Fällen kam es vor und in 18 Fällen nach dem zehnten Lebensjahr zu ersten Manifestationen. In zwei Fällen von weiblichen Patienten sind keine Altersangaben gemacht (Bujadoux, 1941). (Tabelle 2).

2) Geschlechtsgebundene Verteilung

Die Erkrankung betrifft bevorzugt das weibliche Geschlecht. In 32 Fällen handelt es sich um weibliche Patienten und in 20 Fällen um männliche Patienten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über die seit 1964 mitgeteilten Fälle von Konjunktivitis lignosa sowie einiger von Nover (1964) in seiner Übersicht nicht berücksichtigter Fälle.

Autor	Jahr	Alter	Geschl.	Lokalisation	HH-Beteiligung
Riemer	1933	6 J.	w.	bds.	ja
Benoit	1934	31 J.	m.	bds.	nein
Bonnet u. Colrat	1937	6 J.	w.	bds.	ja
Bujadoux	1941	?	w.	bds.	ja
		?	w.	bds.	ja
Sourdille u. Legrand	1942	9 J.	w.	eins.	ja
Oksala	1950	1 J.	w.	bds.	nein
Rouher u. Mercier	1954	13 J.	w.	bds.	ja
Gallois	1957	65 J.	w.	links	ja
Nover	1964	57 J.	w.	rechts	nein
Hery u. Mitarb.	1965	7 J.	w.	links	nein
Katsourakis u. Roussos	1966	3 J.	w.	?	?
Spaeth	1967	8 J.	m.	bds.	?
Francois u. V. Troncoso	1968	52 J.	w.	bds.	nein
		8 J.	m.	links	nein
Sood	1968	8 J.	m.	bds.	nein
		3 J.	w.	rechts	nein
Spencer u. Mitarb.	1968	39 J.	w.	bds.	nein
Bietti U. Quaranta	1969	4 J.	m.	bds.	ja
Chambers u. Mitarb.	1969	1 J.	m.	bds.	nein
		2 J.	m.	bds.	nein
Mc Grand u. Mitarb.	1969	5 Wo.	m.	links	nein
		18 J.	w.	rechts	nein
Guerra u. Mitarb.	1969	13 J.	m.	links	?
		2 J.	m.	links	?
Kanai u. Polack	1971	14 J.	m.	rechts	ja
Legrand u. Mitarb.	1971	5 J.	w.	links	nein
Mawas u. Mitarb.	1971	1 J.	m.	bds.	nein
Lisch	1972	60 J.	w.	links	nein
Frimodt-Moller	1973	1 J.	w.	links	nein
Firat	1974	20 Tage	w.	bds.	nein
		4 J.	m.	bds.	ja
		7 Mon.	w.	bds.	?
		2 J.	w.	bds.	ja
		2 Mon.	m.	bds.	?
		8 J.	m.	rechts	?
		6 Mon.	m.	bds.	nein
		15 Mon.	w.	bds.	ja
		9 J.	w.	rechts	?
Gärtner	1974	18 J.	m.	links	nein
Lütjen Drecoll u. Mitarb.	1975	38 J.	m.	rechts	nein
Weinstock u. Kielar	1975	74 J.	m.	links	nein
Ariga u. Shintomi	1977	23 J.	w.	bds.	ja
Landolfo u. Mitarb.	1977	8 J.	w.	rechts	ja
		12 J.	w.	bds.	ja
Newcomer u. Klein	1977	45 J.	w.	bds.	ja
Obrocnikova u. Mitarb.	1977	2 J.	w.	bds.	?
Pau u. Haensch	1978	33 J.	w.	bds.	?
Cooper u. Mitarb.	1979	1 J.	m.	rechts	nein
Kosik u. Mitarb.	1980	57 J.	w.	rechts	ja

Die von Nover (1964) noch gefundene geschlechtsgebundene Verteilung im Verhätnis 2:1 (Frauen : Männer) läßt sich somit in der später veröffentlichten Literatur nicht bestätigen und die Bezeichnung der Krankheit als "Conjonctivite des petites filles" (Sourdille u. Legrand, 1942; Legrand u. Mitarb., 1971) erscheint unzulässig.

3) Lokalisation der Veränderungen

Die Veränderungen an den Konjunktiven betreffen die Konjunktiva tarsi der Ober- und der Unterlider. Sie treten entweder einseitig (23 Fälle) oder beidseitig (28 Fälle) auf (Tabelle 2).

4) Hereditäre Disposition

Ein familiär gehäuftes Auftreten der Konjunktivtis lignosa kommt vor (Chambers u. Mitarb., 1969; Landolfo u. Mitarb., 1971). Chambers u. Mitarb.(1969) berichtet von zwei Brüdern, bei denen die Krankheit bereits in den ersten Lebenswochen bei gleichzeitiger Entwicklung eines Hydrozephalus auftrat. Landolfo u. Mitarb. (1971) stellen zwei Schwestern vor, die im Alter von acht beziehungsweise zwölf Jahren erkranken. Weder bei den Eltern noch bei den Großeltern war die Erkrankung aufgetreten.

5) Begleiterkrankungen

Die Konjunktivitis lignosa kann bei einem ansonsten gesunden Patienten zu finden sein. Es fällt aber auf, daß gerade bei Kindern dem Krankheitsbeginn oft Atemwegsinfekte vorangehen oder aber gleichzeitg bestehen (Rouher u. Mercier, 1954; Spaeth, 1967; Chambers und Mitarb., 1969; Guerra u. Mitarb., 1969; Firat, 1974; Ariga u. Shintomi, 1977; Cooper u. Mitarb., 1979).

Gerade bei der akut einsetzenden Konjunktivitis lignosa lassen sich bei Beginn oft begleitende Entzündungen der oberen Atemwege finden (Spaeth, 1967; Spencer u. Mitarb., 1968; Firat, 1974; Newcomer u. Klein, 1977; Cooper u. Mitarb., 1979).

Hery u. Mitarb. (1965) und Guerra u. Mitarb. (1969) beschreiben Fälle, bei denen die Veränderungen am Auge nach Varizelleninfektion auftreten. Bonnet u. Colrat (1937) berichten vom Auftreten der Erkrankung in Anschluß an eine abgeklungene diphterische Angina, die zunächst ohne

Augensymptomatik verlaufen war.
Rachitis , Unterernährung und schlechter Allgemeinzustand können die Krankheit begleiten (Mawas u. Mitarb., 1971).
Bei Patientinnen können gleichzeitig granulomatöse Veränderungen an der Portio bestehen (Nover, 1964; Newcomer u. Klein, 1977). In einigen Fällen trat die Konjunktivitis lignosa nach vorangehender therapieresistenter Konjunktivitis verschiedenen Schweregrades auf (Spaeth, 1967; Pau u. Haensch, 1978).

6) Verlauf
Nach der Art des Verlaufs kann man eine akut einsetzende Form (Riemer, 1933; Bonnet u. Colrat, 1937; Spaeth, 1967; Spencer u. Mitarb., 1968; Firat, 1974; Lütjen-Drecoll, 1975; Newcomer u. Klein, 1977; Cooper u. Mitarb., 1979), von einer sich langsam entwickelnden Form (Nover, 1964; Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Kanai u. Polack, 1971) unterscheiden.
Im Fall von Lütjen-Drecoll u. Mitarb. (1975) kommt es zum akuten Beginn nach Kalkverätzung am Auge.
Die Komplikationen am Auge erscheinen bei der akuten Form meist schwerwiegender als im Fall einer langsamen Entwicklung der Erkrankung.
Wenn sich die Konjunktivitis lignosa langsam fortschreitend entwickelt, treten die Allgemeinerscheinungen in den Hintergrund und die lokalen Symptome am Auge sind weniger dramatisch. Die Verhärtung der betroffenen Lider entwickelt sich langsam, eventuell bestehende Pseudomembranen bleiben oft auf ein Lid beschränkt, können aber im Laufe der Zeit auch mehrere Lider betreffen. Das Sehvermögen ist in diesen Fällen weniger gefährdet als nach akutem Beginn (Nover, 1964; Francois u. Victoria- Troncoso, 1968; Kanai und Polack, 1971).
Ungeachtet der Art, in welcher die Konjunktivitis beginnt, sie mündet in einen chronischen schubweisen Verlauf, der therapeutisch nur unzureichend beeinflußbar ist. Zwischen den Krankheitsschüben kommt es zu symptomarmen Intervallen, die Jahre (Nover,1964; Mc Grand u. Mitarb.,1969) oder Monate (Riemer, 1933; Rouher und Mercier, 1954; Pau und Haensch, 1978) andauern können. Rezidive treten häufig im Rahmen einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder in Verbindung mit Atem-

wegsinfektionen wie Tonsilitiden oder Laryngotracheobronchitiden auf (Rouher und Mercier, 1954; Firat, 1974 u.a.).

7) Dauer

Die Dauer der Erkrankung kann sehr unterschiedlich sein. Krankheitsverläufe über mehrere Monate (Oksala, 1950; Rouher und Mercier, 1954; Spaeth, 1967; Firat, 1974) liegen ebenso vor, wie Krankheitsverläufe über einige Jahre (Riemer, 1933; Sood, 1968; Mc Grand u. Mitarb., 1969; Weinstock und Kielar, 1975; Pau und Haensch, 1978). Die Beobachtungen von Nover (1964) (Krankheitsverlauf über 30 Jahre), Newcomer und Klein (1977) (Krankheitsverlauf über 40 Jahre) und Spencer und Mitarb.(1968) (Krankheitsverlauf über 36 Jahre) umfassen einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten.

8) Lokalbefund

Die Manifestationen am Auge sind nicht einheitlich ausgeprägt. Die Symptome können zu Beginn der Erkrankung einseitig oder beidseitig auftreten . Wenn die Symptome auf einer Seite beginnen, können sie sich im weiteren Verlauf auf die Gegenseite ausweiten (Rouher u. Mercier, 1954; Spencer u. Mitarb., 1968; Firat, 1974; Newcomer und Klein, 1977; Pau und Haensch, 1978). Betroffen ist in allen Fällen die Konjunktiva tarsi und nicht die Konjunktiva bulbi. Die Veränderungen können sich auf eine schmerzlose Verhärtung des betroffenen Lides beschränken (Francois und Victoria-Troncoso, 1968) oder mit der Ausbildung weiß grauer Beläge, sogenannter Pseudomembranen einhergehen.

Die Pseudomembranen sind mit einer Dicke von 1-2,5mm deutlich dicker als diphterische Membranen (Nover, 1964; Spaeth, 1967; Spencer und Mitarb., 1968; Mc Grand und Mitarb., 1969; Kanai und Polack, 1971; Lisch, 1972; Frimoldt-Moller, 1973; Firat, 1974; Gärtner, 1974; Lütjen-Drecoll und Mitarb., 1975; Pau und Haensch, 1978; Cooper und Mitarb.,1979; Kosik und Mitarb.,1980 u.a.).

Am häufigsten ist zunächst das Oberlid betroffen (Kanai und Polack, 1971), aber die Erkrankung kann sich in der Folge auf alle vier Lider ausbreiten (Firat, 1974; Pau und Haensch, 1978). Die Lider sind geschwollen, bei der Palpation erscheinen sie hölzern verhärtet. Die Pseudomembranen haften an der Konjunktiva tarsi und lassen sich mit

Hilfe einer Pinzette oder eines Schabers entfernen. Die Entfernung wird durch ausgeprägte Blutungen aus zahlreichen Gefäßen erschwert und legt ein gefäßreiches Granulationsgewebe frei (Sood, 1968; Kanai und Polack, 1971; Mawas u. Mitarb., 1971; Lisch, 1972; Frimodt-Moller, 1973; Firat, 1974; Lütjen-Drecoll und Mitarb.,1975). Nach Entfernung kommt es in kurzer Zeit zur Ausbildung neuer Membranen, die im Allgemeinen die Dimensionen der entfernten Membranen erreichen oder durchaus auch größer sein können (Riemer, 1933; Bonnet und Colrat, 1937; Nover, 1964; Kanai und Polack, 1971; Lisch, 1972; Frimodt-Moller, 1973; Landolfo und Mitarb., 1977; Newcomer und Klein, 1977; Obrucnikova und Mitarb., 1977; Pau und Haensch, 1978).

Auch nach Enukleation (Spencer u. Mitarb., 1968; Firat, 1974) rezidivieren die Membranen mit der gleichen Geschwindigkeit (Bonnet und Colrat, 1937; Newcomer und Klein, 1977). Die Membran liegt mit einer glatten Oberfläche der Kornea auf und kann diese gänzlich bedecken. Sie haftet mit einem Teil an der Konjunktiva tarsi und ist an dieser Stelle besonders schwer zu entfernen.

Es kann sich ein muköses Sekret finden (Kanai und Polack, 1971). Mucopurulentes Sekret kann bei Superinfektion auftreten (Spaeth, 1967; Chambers und Mitarb., 1969; Mc Grand und Mitarb.,1969).

Die Hornhaut ist in über einem Drittel der Fälle mitbeteiligt (Tabelle 2). Es kommt zu Erosionen, wahrscheinlich aufgrund der ständigen Reizzung durch die Membran (Rouher und Mercier, 1954; Kanai und Polack, 1971; Lütjen- Drecoll und Mitarb., 1975) oder zu ausgeprägter Vaskularisierung der Kornea bei erhaltener Transparenz (Bonnet und Colrat, 1937; Nover, 1964). In schweren Fällen können Keratomalazie (Legrand u. Mitarb., 1971), Nekrose (Bonnet und Colrat, 1937; Bietti und Quaranta, 1969) oder Perforation (Riemer, 1933; Bujadoux, 1941; Legrand und Mitarb., 1971; Firat, 1974; Newcomer und Klein, 1977) auftreten.

Die Manifestationen an den Augen können von einer Schwellung präaurikulärer Lymphknoten begleitet sein (Bonnet und Colrat, 1937).

IV) Labormedizinische Untersuchungen

Einen Überblick über den Umfang der durchgeführten Untersuchungen an Biopsaten der Lidbindehaut bei Konjunktivitis lignosa gibt Tabelle 5.

1) Bakteriologie und Virologie

Eine Zusammenstellung der im Einzelnen vorgelegten Untersuchungen findet sich in Tabelle 3.

In der Mehrzahl der Fälle sind bakteriologische und virologische Untersuchungen an Abstrichen und bioptischem Material durchgeführt worden, um eine eventuelle infektiöse Genese der Erkrankung auszuschließen (Riemer, 1933; Benoit, 1934; Bonnet und Colrat, 1937; Sourdille und Legrand, 1942; Oksala, 1950; Gallois, 1957; Nover, 1964; Hery und Mitarb., 1965; Spaeth, 1967; Sood, 1968; Spencer und Mitarb., 1968; Chambers und Mitarb., 1969; Mc Grand und Mitarb., 1969; Mawas und Mitarb., 1971; Lisch, 1972; Frimodt-Moller, 1973; Weinstock und Kielar, 1975; Obrucnikova und Mitarb., 1977, Cooper und Mitarb., 1978; Kosik u. Mitarb., 1980). (Vergleiche Tabelle 3).

In zwölf dieser Fälle waren die Untersuchungen negativ. In den positiven Fällen findet sich meist eine Mischflora, bestehend aus Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae und manchmal Corynebakterien (Oksala, 1950; Spaeth, 1967; Chambers und Mitarb., 1969; Mc Grand und Mitarb., 1969; Cooper und Mitarb., 1979). Ausschließlich Streptokokken haben Sourdille und Legrand (1942), Spencer und Mitarb. (1968) und Mawas und Mitarb. (1971) nachweisen können; ausschließlich Corynebakterien waren im Fall von Riemer (1933) nachzuweisen.

Die bakteriologischen Befunde sind als Superinfektion anzusehen, ohne nachweisbare Bedeutung in der Pathogenese. Die in den entsprechenden Fällen eingeleitete antibiotische Therapie konnte zwar die Superinfektion beseitigen, aber weder Verlauf noch Symptomatik der Konjunktivitis lignosa beeinflussen.

Adenoviren finden sich in den von Chambers und Mitarb. (1969) und Cooper und Mitarb. (1969) beschriebenen Fällen. Obrucnikova und Mitarb.(1977) gelingt es, Oncornaviren im Bindegewebe der Lider zu isolieren.

Tabelle 3: Übersicht der bakteriologischen und virologischen Befunde nach Untersuchungen an Abstrichen und an bioptischem Material der Konjunktivalbindehaut bei Konjunktivitis lignosa.

Autor	Strepto-kokken	Staphylo-kokken	Pneumo-kokken	Haemo. infl.	Coryne-bakt.	Viren	andere
Riemer (1933)	-	-	-	-	+	-	-
Benoit (1934)	-	-	-	-	-	-	-
Bonnet u. Colrat (1937)	-	-	-	-	-	-	-
Sourdille u. Legrand(1942)	+	-	-	-	-	-	-
Oksala (1950)	-	+	+	+	-	-	Fungi-
Gallois (1957)	-	-	-	-	-	-	-
Nover (1964)	-	-	-	-	-	-	-
Hery u. Mitarb. (1965)	-	-	-	-	-	-	-
Spaeth (1967)	+	+	-	-	+	-	-
Sood (1968)	-	-	-	-	-	-	-
Spencer u. Mitarb. (1968)	+	-	-	-	-	-	-
Chambers u. Mitarb. (1969)	+	+	-	+	+	Adeno	Fungi-
Mc Grand u. Mitarb. (1969)	-	+	+	-	-	-	-
Mawas u. Mitarb. (1971)	+	-	-	-	-	-	-
Frimodt-Moller (1973)	-	-	-	-	-	-	-
Weinstock u. Kielar (1975)	-	-	-	-	-	-	-
Obrucnikova u. M. (1977)	-	-	-	-	-	Oncorna	-
Cooper u. Mitarb. (1978)	+	-	-	+	-	Adeno	Candi
Kosik u. Mitarb. (1980)	-	-	-	-	-	-	-

2) Histologie

Die histologischen Untersuchungen zeigen als charakteristischen Befund ausgeprägte hyaline eosinophile Ablagerungen im Bindegewebe (Bonnet u. Colrat, 1937; Gallois, 1957; Nover, 1964; Francois und Victoria-Troncoso, 1968; Spencer und Mitarb., 1968; Chambers und Mitarb., 1969; Mc Grand und Mitarb., 1969; Legrand und Mitarb., 1971; Mawas und Mitarb., 1971; Lisch, 1972; Firat, 1974; Weinstock und Kielar, 1975; Newcomer und Klein, 1977; Cooper und Mitarb., 1979). In diesen strukturlosen Flächen finden sich entzündliche zelluläre Infiltrate. Daran schließt sich ein lockeres Bindegewebe mit polymorphkernigen Leukozyten, Plasmazellen, Lymphozyten, Monozyten und zahlreichen Gefäßen an (Riemer, 1933; Bonnet u. Colrat, 1937; Sourdille u. Legrand, 1942; Oksala, 1950; Gallois, 1957; Nover, 1964; Hery u. Mitarb., 1965; Spaeth, 1967; Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Sood, 1968; Spencer u. Mitarb., 1968; Chambers u. Mitarb., 1969; Mc Grand u. Mitarb., 1969; Kanai u. Polack, 1971; Legrand u. Mitarb.,1971; Mawas u. Mitarb., 1971; Lisch, 1972; Firat, 1974; Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975; Newcomer u. Klein, 1977; Cooper u. Mitarb.,1979; Kosik u. Mitarb., 1980).

Auf eine Vermehrung der gewebsständigen Fibroblasten weisen besonders Kanai u. Polack (1971), Mawas u. Mitarb. (1971), Firat (1974), Lütjen-Drecoll u. Mitarb. (1975) und Cooper u. Mitarb. (1979) hin. Eine Vermehrung der Mastzellen wird von Cooper u. Mitarb. (1979) beschrieben. In diesem entzündlich verändertem Bindegewebe finden sich Nekrosen und Zelldetritus (Gallois, 1957; Sood, 1968; Chambers u. Mitarb., 1969; Kanai u. Polack, 1971; Frimodt-Moller, 1973; Gärtner, 1974).

Die Gefäße im Granulationsgewebe sind verändert. Sie können erweitert sein und eine verdünnte Wand aufweisen (Hery u. Mitarb.,1965), die Endothelzellen können vergrößert sein (Newcomer u. Klein, 1977), die Gefäßwand kann aber auch verdickt sein (Kosik u. Mitarb., 1980).

An der Oberfläche ist das konjunktivale Epithel teilweise zerstört (Nover, 1964; Hery u. Mitarb., 1965; Chambers u. Mitarb., 1969; Mc Grand u. Mitarb., 1969; Weinstock u. Kielar, 1975). Vereinzelt kommt es zu pseudoepitheliomatöser Hyperplasie mit Invagination des Epithels in das daruntergelegene Bindegewebe, was zur Ausbildung von Pseudozysten führt (Hery u. Mitarb., 1965; Spaeth, 1967; Spencer u. Mitarb., 1968;

Chambers u. Mitarb., 1969; Weinstock u. Kielar, 1975; Pau u. Haensch, 1978).
Pau u. Haensch (1978) und Kosik u. Mitarb. (1980) beschreiben eine Tendenz zur Verhornung des Konjunktivalepithels.
Die Pseudomembran hat eine fibrilläre teils lamelläre, teils homogene Struktur mit einer oberflächenparallelen Schichtung. Es finden sich vereinzelte zelluläre Einschlüsse bestehend aus Lymphocyten, Plasmazellen, gelapptkernigen Leukozyten (Nover, 1964; Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Kanai u. Polack, 1971).

3) Histochemie
Eine Zusammenfassung der histochemischen Untersuchungsergebnisse findet sich in Tabelle 4.
Die histochemischen Untersuchungen, die verschiedene Autoren zur Klärung der Natur der hyalinen Ablagerungen durchgeführt haben, zeigen weitgehende Übereinstimmung. Der Nachweis von Polysacchariden und sauren Mucopolysacchariden mit PAS- beziehungsweise Alzianfärbung ist in allen Fällen positiv. Nur bei Lisch (1972) ist der Nachweis saurer Mucopolysaccharide mit der Aldehyd-Thionin Methode negativ.
Die Alzianfärbung wird negativ nach Hyaluronidaseapplikation (Chambers u. Mitarb.,1969; Kanai u. Polack, 1971; Firat, 1974; Weinstock u. Kielar, 1975). In gleicher Weise verhält sich die kolloidale Eisenmethode nach Rinehardt u. Abul Haj (Francois u. Victoria-Troncoso, 1968). Daraus kann geschlossen werden, daß es sich bei den Mucopolysacchariden um Hyaluronsäuren und/oder um die Chondrosulfate A oder C handelt (Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975). Das Färbeverhalten mit Alzianblau nach Applikation verschiedener Konzentrationen von $MgCl_2$ macht das Vorhandensein von Heparan- und Dermatansulfat wahrscheinlich (Lütjen-Drecoll und Mitarb., 1975). Kanai und Polack (1971) bestehen besonders auf der Tatsache, daß das PAS-positive Material in der direkten Nachbarschaft der Gefäße zu finden ist. Nach Gärtner (1974) zeigt der allgemeine Nachweis von Polysacchariden sowohl im gefäßhaltigen Stroma als auch in der oberflächlichen eigentlichen Pseudomembran ausgedehnte positiv reagierende Strukturen.

Die Reaktionen auf saure Mucopolysaccharide zeigen positive Reaktionsergebnisse im gesamten Stroma, dagegen verschiedene Reaktionsergebnisse in den oberflächlichen Schichten.
Auf das Vorhandensein membranöser Glycoproteine weisen zum ersten Mal Landolfo u. Mitarb. (1977) hin. Die Versilberung zeigt in den Arealen, wo sich Mucopolysaccharidablagerungen befinden, ein feines Netz von Retikulinfasern (Kanai u. Polack, 1971; Gärtner, 1974; Lütjen-Drecoll und Mitarb., 1975). Der Amyloidnachweis mit der Kongorotfärbung ist in allen Fällen negativ. Die Pseudomembran zeigt nach Hyaluronidaseapplikation keine Strukturveränderungen (Kanai u. Polack, 1971).

Tabelle 4: Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen an Biopsaten der Lidbindehaut bei Konjunktivitis Lignosa

Autor	PAS	Alzian	Kongorot	Fibrin	Versilberung
Nover (1964)			-	+	
Francois u. V. Tronc. (1968)	+				
Spencer u. Mitarb. (1968)			-		
Chambers u. Mitarb. (1969)		+			
Kanai u. Polack (1971)	+	+			+
Mawas u. Mitarb. (1971)	+	+			
Firat (1974)	+		-	+	
Gärtner (1974)	+		-	-	+
Lütjen Drecol u. Mit. (1975)	+	+			+
Weinstock u. Kielar (1975)		+	-		
Ariga u. Shintomi (1977)		+			
Landolfo u. Mitarb. (1977)	+				
Newcomer u. Klein (1977)			-		
Cooper u. Mitarb. (1979)	+		-		
Kosik u. Mitarb. (1980)	+		-		

4) Elektronenmikroskopie

Im Elektronenmikroskop erscheint die Pseudomembran als eine Schicht aus Fibrinresten und osmiophilem homogenem Material mit Einschlüßen von Blutzellen und Zellresten (Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975).

Im Granulationsgewebe fallen neben polymorphkernigen Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, Gefäßen und Epithelzellen zahlreiche Fibroblasten mit Zeichen einer Hyperaktivität, das heißt mit reichlich rauhem endoplasmatischen Retikulum, welches zum Teil zisternenhaft erweitert ist, auf (Chambers u. Mitarb., 1969; Kanai u. Polack, 1971; Firat, 1974; Gärtner, 1974; Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975). Die Fibroblasten können Fettropfen und Myelinfiguren enthalten und Pseudopodien aufweissen, was auf eine Phagozytosetätigkeit hinweist (Gärtner, 1974). Cooper u. Mitarb. (1979) finden zahlreiche Mastzellen mit Zeichen der Degranulation. Gefäße, Kollagenfasern und Zellen können von einem basalmembranartigem Material umgeben sein (Kanai u. Polack, 1971; Gärtner, 1974; Cooper u.Mitarb., 1979). Die Ablagerung hat eine fibrilläre Struktur. Die Fibrillen können in Bündeln angeordnet sein oder verteilt zwischen den Kollagenfasern liegen (Cooper, 1979). Mc Grand u. Mitarb. (1969) beschreiben fibrilläre Ablagerungen in Bündeln, die in jede beliebige Richtung orientiert sind und eine Querstreifung aller 200 A aufweisen. In das basalmembranartige Material sind zum Teil homogene Massen von noch höherer Elektronendichte eingelagert (Kanai und Polack, 1971). Firat (1974) beschreibt eine plasmaartige Substanz in der Peripherie der Endothelzellen und der Perizyten, sowie Pinozytosevesikel in den Endothelzellen und perivaskulären Zellen. Die Gefäße im Zentrum können eine breite Hülle aus retikulären Fasern aufweisen. Diese Fasern haben einen größeren Durchmesser als Retikulinfasern der Basalmembranen normaler Konjunktivalgefäße; ebenfalls die Perizyten können von diesen Fasern umgeben sein (Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975).

Gärtner (1974) geht sehr ausführlich auf die charakteristischen Veränderungen der Kollagenfasern ein: Abknickung der Fibrillen, variabler Durchmesser der Fibrillen mit Linksverschiebung im Histiogramm (= Zunahme der Fasern mit kleinem Durchmesser). Außerdem finden sich lamelläre Strukturen, wie Ringe und Haken aussehend, wie man sie bei elastoider Degeneration des Kollagens nachweist.

Der Nachweis von Viruspartikeln im Elektronenmikroskop gelang in einem einzigem Fall, es handelt sich um einen Oncornavirus (Obrucnikova u. Mitarb., 1977).

5) Immunfluoreszenzmikroskopie

Untersuchungen mit dem Immunfluoreszenzmikroskop an bioptischem Material nach Applikation von Antihumanglobulinen zeigen keine Einlagerungen von Immunglobulinen in den hyalinen Ablagerungen und den Gefäßen (Mc Grand u. Mitarb., 1969; Pau u. Haensch, 1978; Cooper u. Mitarb., 1979). Pau u. Haensch (1978) können Einlagerungen von C_3 Komplementfraktionen in den Gefäßwänden nachweisen, was als charakteristisch für allergische Vaskulitiden gilt. Die Bestimmungen der Immunglobuline im Serum bieten keinen Anhalt für eine Autoimmunerkrankung. Die Befunde entsprechen den zu erwartenden Werten bei chronischer Entzündung (Mc Grand u. Mitarb., 1969; Mawas u. Mitarb., 1971; Landolfo u. Mitarb., 1977). Lediglich im Fall von Kosik u. Mitarb. (1980) findet sich im Serum ein erhöhter Titer antinukleärer Antikörper.

6) Biochemie

Die biochemischen Untersuchungen ergeben im Fall von Gärtner (1974) eine deutliche Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung im 24-Stunden Urin, sowie der Werte des proteingebundenen Hydroxyprolins (CLP = Collagen Like Proteins). Bei Bestimmungen der Mucopolysaccharidausscheidung im Urin finden Landolfo u. Mitarb. (1977) Normalwerte. Firat (1974) erwähnt in einer seiner Beobachtungen eine Erhöhung der Mucopolysaccharidausscheidung.

Tabelle 5: Übersicht über den Umfang durchgeführter Untersuchungen an Biopsaten der Lidbindehaut bei Konjunktivitis lignosa

Autor	Histologie	Histochem.	Elmi	Immunfluoresz.	Bakteriol./Virologie
Riemer (1933)	+				+
Benoit (1934)					+
Bonnet u. Colrat (1937)	+				+
Sourdille u. Legrand (1942)	+				+
Oksala (1950)	+				+
Gallois (1954)	+				+
Nover (1964)	+	+			+
Hery u. Mitarb. (1965)	+				+
Spaeth (1967)	+		+		+
Francois u. V.-Tronc. (1968)	+	+			
Sood (1968)	+				+
Spencer u. Mitarb. (1968)	+	+			+
Bietti u. Quaranta (1969)	+				
Chambers u. Mitarb. (1969)	+	+	+		+
Mc Grand u. Mitarb. (1969)	+		+	+	+
Guerra u. Mitarb. (1969)	+				
Kanai u. Polack (1971)	+		+	+	
Legrand u. Mitarb. (1971)	+				
Mawas u. Mitarb. (1971)	+	+			+
Lisch (1972)	+		+		
Frimodt-Moller (1973)	+				+
Firat (1974)	+	+	+		
Gärtner (1974)	+	+	+		
Lütjen-Drecoll u. M. (1975)	+	+	+		
Weinstock u. Kielar (1975)	+	+			+
Ariga u. Shintomi (1977)	+	+	+		
Landolfo u. Mitarb. (1977)	+	+			
Newcomer u. Klein (1977)	+	+			
Obrucnikova u. Mitarb.(1977)					+
Pau u. Haensch (1978)	+			+	
Cooper u. Mitarb. (1979)	+	+	+	+	+
Kosik u. Mitarb. (1980)	+	+			+

V) Therapie

Die therapeutischen Maßnahmen sind symptomatisch. Es stehen chirurgische und konservative Behandlungen zur Verfügung, die häufig miteinander kombiniert werden. Die angewandten Maßnahmen sind in Tabelle 6 zusammengefaßt dargestellt.

Im Vordergrund steht die lokale enzymatische Behandlung mit alpha-Chymotrypsin- und Hyaluronidasetropfen, wobei Erstere gegen die Pseudomembran und Letztere gegen die Ablagerungen im Granulationsgewebe wirksam sind (Katsourakis u. Roussos, 1966; Spaeth, 1967; Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Bietti u. Quaranta, 1969; Chambers u. Mitarb., 1969; Kanai u. Polack, 1971; Legrand u. Mitarb., 1971; Frimodt-Moller, 1973; Firat, 1974; Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975; Weinstock u. Kielar, 1975; Ariga u. Shintomi, 1977; Landolfo u. Mitarb., 1977). Im Allgemeinen wird ein Rückgang der Symptome erzielt, völlige Heilung ist selten (Firat, 1974; Ariga u. Shintomi, 1977). Die Enzymbehandlung kann auch ohne Erfolg bleiben (Kanai u. Polack, 1971), oder es kann, nach anfänglichen Erfolgen, zum Rezidiv bei Absetzen der Behandlung kommen (Francois u. Victoria-Troncoso, 1968). Die Kombination einer enzymmatischen Behandlung mit einer Koagulation führt in einem Fall von Francois u.Victoria-Troncoso (1968) schließlich zum Erfolg. Bestrahlung des betroffenen Auges (Rouher u. Mercier, 1954; Spencer u. Mitarb., 1968; Guerra u. Mitarb., 1969; Legrand, 1971) führt nur in einem Fall in Verbindung mit einer Streptokinase- und Streptodornasebehandlung zum Erfolg (Rouher u. Mercier, 1954).

Systemische Anwendung von Steroiden (Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Chambers u. Mitarb., 1969; Kanai u. Polack, 1971; Mawas u. Mitarb., 1971; Frimodt-Moller, 1973; Gärtner, 1974; Weinstock u. Kielar, !975; Landolfo, 1977; Kosik u. Mitarb., 1980) zeigt nur in den Fällen von Chambers u. Mitarb. (!969) und Mawas u. Mitarb. (1971) Erfolge. Bei Chambers u. Mitarb. (1969) kann in einem Fall ein Rückgang der Symptomatik bis auf eine, von Zeit zu Zeit auftretende, eitrige Sekretion erreicht werden. Bei Mawas und Mitarb. (1971) kommt es jedesmal zum Rezidiv sobald die Steroidbehandlung abgesetzt wird.

Antibiotische Therapie ist gegen eine Superinfektion wirksam, kann aber weder die Entwicklung der Pseudomembranen noch die Veränderungen des

Bindegewebes beeinflussen (Oksala, 1950; Spaeth, 1967;Francois u. Victoria-Troncoso, 1968; Chambers u. Mitarb., 1969; Mc Grand u. Mitarb., 1969; Legrand u. Mitarb., 1971; Mawas u. Mitarb., 1971; Frimodt-Moller, 1973; Firat, 1974; Gärtner, 1974; Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975; Weinstock u. Kielar, 1975; Landolfo u. Mitarb., 1977; Cooper u. Mitarb.,1979; Kosik u. Mitarb., 1980). Antidiphterisches Serum führt nicht zum Rückgang der Symptome (Bonnet u. Colrat, 1937; Sourdille u. Legrand, 1942). Die lokale Anwendung einer RNA-Salbe führte im Fall von Obrucnikova u. Mitarb. (1977) zum Heilungserfolg. Die Autoren hatten vorher im veränderten Bindegewebe Viruspartikel vom Typ der Oncornaviren isoliert. Behandlungserfolge mit Chromoglycat werden von Cooper und Mitarb. (1979) beschrieben.

Die lokalen Behandlungen wie Cryo- oder Elektrokoagulation, Silbernitratverätzung sowie das wiederholte Abtragen der Membranen führen in den meisten Fällen nicht zu dauerhaften Heilungserfolgen. Es kommt innerhalb kurzer Zeit zu Rezidiven (Riemer, 1933; Sourdille u. Legrand, 1942; Spaeth, 1967; Spencer u. Mitarb., 1968; Kanai u. Polack, 1971; Legrand u. Mitarb., 1971; Mawas u. Mitarb. 1971; Weinstock u. Kielar, 1975; Landolfo u. Mitarb., 1977; Newcomer u. Klein, 1977; Pau u. Haensch, 1978; Kosik u. Mitarb., 1980). In wenigen Fällen kann es zu Spontanheilung nach mehrfachem Abtragen kommen (Gallois, 1957; Nover, 1964; Mc Grand u. Mitarb., 1969).

Die Transplantation von Leichenbindehaut nach Excision der Lidbindehaut führte im Fall von Gärtner (1974) im zweiten Anlauf zum Erfolg, nachdem das erste Transplantat nekrotisch verfiel. Frimodt-Moller (1973) transplantieren buccale Schleimhaut. Zur Heilung kommt es in diesem besonderen Fall erst nach Extraktion der Zähne 4 u. 5 nach erfolgloser Epulisbehandlung.

Tabelle 6: Übersicht über die therapeutischen Maßnahmen bei Konjunktivitis lignosa

Autor	Abtrag.	Koag.	AgNo3	OP	Bestr.	Chy.tr.	Hyalu.	AB.	Cort.	AS	Sonstiges
Riemer (1933)	+				+						
Bonnet u. Colrat (1937)										+	
Sourdille u. Legrand (1942)	+				+					+	
Oksala (1950)								+			Zinksulfat
Rouher u. Mercier (1954)					+						Streptokinase,-dornase
Gallois (1957)	+										
Nover (1964)	+										
Hery u. Mitarb. (1965)				+1							
Katsourakis u. Rous. (1966)						+					Vitaminotherapie
Spaeth (1967)	+	+			+			+	+		Proteolytische Enzyme
Francois u. V.-Tronc.(1968)		+				+	+	+			
Sood (1968)								+		+	
Spencer u. Mitarb. (1968)	+	+	+	+2	+						
Bietti u. Quaranta (1969)							+				
Chambers u. Mitarb. (1969)	+					+	+	+	+		
Mc Grand u. Mitarb. (1969)	+							+			Acetylcysteintropfen
Guerra u. Mitarb. (1969)					+						
Kanai u. Polack (1971)	+	+				+	+		+		Hydrophile Kontaktlinse
Legrand u. Mitarb. (1971)		+			+	+	+	+	+		
Mawas u. Mitarb. (1971)	+	+	+				+	+	+		Gamma Globuline
Lisch (1972)	+				+		+				
Frimodt u. Moller (1973)	+			+3		+		+	+		
Firat (1974)				+4		+	+	+	+		

Autor	Abtrag.	Koag.	AgNo3	OP	Bestr.	Chy.tr.	Hyalu.	AB	Cort.	AS	Sonstiges
Lütjen-Dre. u. M. (1975)	+						+	+			Priscoll, Bepanthen
Weinstock u. Kielar (1975)	+				+	+	+	+	+		
Ariga u. Shintomi (1977)						+	+				
Landolfo u. Mitarb. (1977)	+	+				+	+	+	+		
Newcomer u. Klein (1977)	+	+	+		+						
Obrucnikova u. Mit. (1977)											RNA-Salbe
Pau u. Haensch (1978)	+										
Cooper u. Mitarb. (1979)								+			
Kosik u. Mitarb. (1980)	+			+6				+	+		

Abkürzungen:

Abtrag. = Abtragung
Koag. = Koagulation
AgNo3 = Silbernitratverätzung
OP = Operation (OP 1,3,6: Transplantation buccaler Schleimhaut; OP 5: Transplantation von Leichenbindehaut
OP 2,4: Enukleation)
Bestr. = Bestrahlung
Chy.Tr. = Chymotrase
Hyalu. = Hyaluronidase
AB = Antibiotika
Cort. = Cortison
AS = Antidiphterisches Serum

C) Kasuistik

I) Fall 1: Patientin Stephanie I., geboren: 1978

1) Klinik und Therapie

Die Patientin S. I., war im Oktober 1978 nach unauffälliger Schwangerschaft geboren worden. Die Geburt erfolgte spontan aus normaler Lage. Das Kind wieß ein Gewicht von 2320 g bei einer Körperlänge von 45 cm auf. Der APGAR-Index betrug 7/10. Aufgrund einer bestehenden postnatalen Dystrophie wurde das Kind im Inkubator mittels Herz-Atem Monitor überwacht. Das Gestationsalter nach Farr betrug 39 Wochen. Ein am zweiten Lebenstag beginnender Ikterus neonatorum mit maximalen Serum-Bilirubinwerten von 127,2 mmol/l (4 Tage nach Geburt) machte keine Fototherapie erforderlich.

In der Folge kam es unter enteraler Nahrungsaufnahme zur normalen Gewichtszunahme des Kindes. Die Blutbildkontrollen lagen im Normbereich. Elektrolyte, Gesamteiweiß, Serumglukose befanden sich ebenfalls im Normbereich.

Seit dem ersten Lebenstag bestand bei der Patientin eine Konjunktivitis, die sich gegenüber einer Behandlung mit Refobacin-Augentropfen als resistent erwies. Bei der Entlassung in der 4. Woche bestand diese Konjunktivitis fort und wurde in der Folge unter ambulante augenärztliche Kontrolle gestellt.

Im Alter von 1,5 Jahren wurde in der Augenklinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin, wo sich das Kind seit Juli 1980 in stationärer sowie ambulanter Behandlung befand, zum ersten Mal die Diagnose der Konjunktivitis lignosa gestellt.

Zur Anamnese des Kindes gab die Mutter damals an, daß seit Mai 1980 nach einer Masernerkrankung bei dem Kleinkind auf beiden Augen dicke Bindehautauflagerungen zu beobachten seien. Bei der Untersuchung fanden sich Membranen, die teilweise fest verwachsen mit den Oberlidern und den lateralen Augenwinkeln auf beiden Seiten waren.

Die Behandlung bestand in Abtragung der Membranen sowie in täglicher Spülung mit Alphachymotrase und Hyaluronidase, außerdem in der Applikation von Terracortil- und Gehatyltropfen. Bis zum Mai 1981 stellte sich unter dieser Behandlung keine wesentliche Verbesserung der Sympto-

matik ein. Die ambulante Behandlung wurde durch die mangelhafte Kooperation der Eltern erschwert. Die konsequente Weiterführung der medikamentösen Behandlung außerhalb der Klinik war äußerst fragwüdig.
In der Zeit von Juni 1981 bis Januar 1982 wurde das Kind stationär und ambulant in der Augenklinik des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin weiterbehandelt. Bei der ersten Untersuchung zeigte sich ein geringes Ödem des Unterlides des rechten Auges beziehungsweise des Oberlides des linken Auges. An beiden Augen fanden sich dichte gelbliche Membranen unter dem Unter- und dem Oberlid. Die Hornhaut war beidseits glatt, klar und spiegelnd bis auf eine peripher beginnende Pannusbildung am rechten Auge. Vorderkammer, Iris, Pupille und Lens waren unauffällig.
Die Therapie bestand auch weiterhin in Abtragung der Membranen sowie in Applikation von Alphachymotryptase- und Hyaluronidasetropfen und Optichrom. Die Membranentfernung wurde jetzt auch durch eine subkonjunktivale Injektion eines Scherofluron-Depots ergänzt.
Bei den Membranentfernungen in Allgemeinnarkose mit einem Hockeyschaber kam es immer wieder zu starken Blutungen. Die häufigen Abtragungen führten zur Ausbildung eines ausgeprägten Narbengewebes. Zum ersten Mal fanden sich auch an der Konjunktiva bulbi des rechten Auges im temporalen unteren Quadranten membranöse Auflagerungen. Am rechten Auge mußte eine bestehende Bindehautdehiszenz mit Faden adaptiert werden. Im weiteren Verlauf fand sich an der Kornea des rechten Auges eine querverlaufende strichförmige Delle unterhalb der Pupille. Die Fluorreszenzprobe war negativ. Es könnte sich um einen Zustand nach Erosio gehandelt haben. Wie schon während der vorangegangenen Behandlung ging die Membranneubildung äußerst schnell vonstatten, so daß häufig bereits 24 Stunden nach dem Eingriff erneut Membranen sichtbar wurden.
Während der Behandlung schien der Visus des Kindes weitgehend unbeeinflußt zu bleiben. Es bestand allerdings eine mechanische Beeinträchtigung durch Membranen und Ödem der Lider.
Ab Februar 1982 wurden die Behandlungstermine nicht mehr wahrgenommen.
Bis zu dieser Zeit fand sich im Serum der Patientin kein Hinweis auf eine monoclonale Immunglobulinvermehrung. Im Alter von fast 3 Jahren konnte ein erhöhter Antikörpertiter sowohl gegen Adenoviren als auch gegen Masernviren festgestellt werden. Aus einem Abstrich ließen sich

in Gewebekulturzüchtung Echo-11-Viren isolieren. Aus einem Bindehautabstrich ließen sich Staphylokokkus epidermidis anzüchten. Im Urin wurde mit 39 mg/d/m^2 eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung festgestellt (Sammelvolumen 500 ml, Körpergröße 102 cm, Gewicht 13,2 kg und Oberfläche 0,61 m^2).

2) Morphologie

a) Lichtmikroskopie

α) Material und Methode

In der Zeit von August 1980 bis Januar 1982 sind wiederholt Biopsate der Bindehaut der Augenlider lichtmikroskopisch untersucht worden. Die Biopsate hatten eine Größe bis zu 20x10x2 mm. Die Gewinnung erfolgte in Allgemeinnarkose mit einem Hockeyschaber.

Die Biopsate wurden in Formalin fixiert und für die Paraffinhistologie nach dem allgemein üblichen Verfahren und Anwendung von Hämatoxylin - Eosin, PAS, Alzianblau, Kongorot, Fibrinfärbung sowie durch Färbung nach van Gieson und Gomori aufgearbeitet.

ß) Ergebnisse

Die Untersuchung im Lichtmikroskop zeigt an der Oberfläche Epitheldefekte (Abb. 1); ein flacher Fibrinsaum bedeckt das Gewebe. Vereinzelt erkennt man Epithelzellen mit Vakuolisierung des Zytoplasmas und nekrobiotischen Veränderungen. Außerdem gibt es mit Epithelzellen bedeckte Inseln und Hohlräume. Darunter finden sich größere Massen einer hyalinen PAS-positiven Substanz, in die Entzündungszellen eingelagert sind. Überwiegend handelt es sich um gelapptkernige Granulozyten (Abb. 3)

An diese Substanz schließt sich ein Granulationsgewebe an, welches eine ausgeprägte Proliferation der Kapillaren aufweist und durchsetzt ist von gelapptkernigen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen (Abb. 3). In einigen Präparaten wird eine Gewebsnekrose mit starker entzündlicher Durchsetzung und Proliferation von Histiozyten und Fibroblasten sichtbar. Es finden sich teils basophile, teils homogene eosinophile kollagene Faserbündel.

Die Ablagerungen im Granulationsgewebe sind stark PAS-reaktiv; auch in der Umgebung der Gefäße ist eine PAS-positivität vorhanden. Die Substanzeinlagerungen reagieren in Alzianblaufärbung positiv. Die Kongorotfärbung ist negativ, die Fibrinfärbung ist herdförmig positiv. In der Gomorifärbung ist ein ausgeprägtes Retikulinfasernetz zu erkennen (Abb. 4), in der van Giesonfärbung erscheinen die Fasern vornehmlich gelb tingiert.

Abb. 1: Übersichtspräparat einer Lidbindehautbiopsie mit pilzförmiger Erhebung der Veränderung bei Konjunktivitis lignosa aus dem normalen Bindehautniveau. Die Bindehaut ist im Bild links noch erkennbar. Im Präparat ist der Prozess etwa zur Hälfte erfaßt. Eine epithelliale Bedeckung ist nicht vorhanden. (Fall 1; Paraffin; HE; Vergr. 47x).

Abb. 2: Stärkere Vergrößerung aus dem Zentrum des Präparats der Abbildung 1. Unspezifisches chronisches Granulationsgewebe mit Histiozytenreichtum, zahlreichen Lymphozyten und Plasmazellen neben gelapptkernigen Granulozyten. (Paraffin; HE; Vergr. 190x).

Abbildung 1

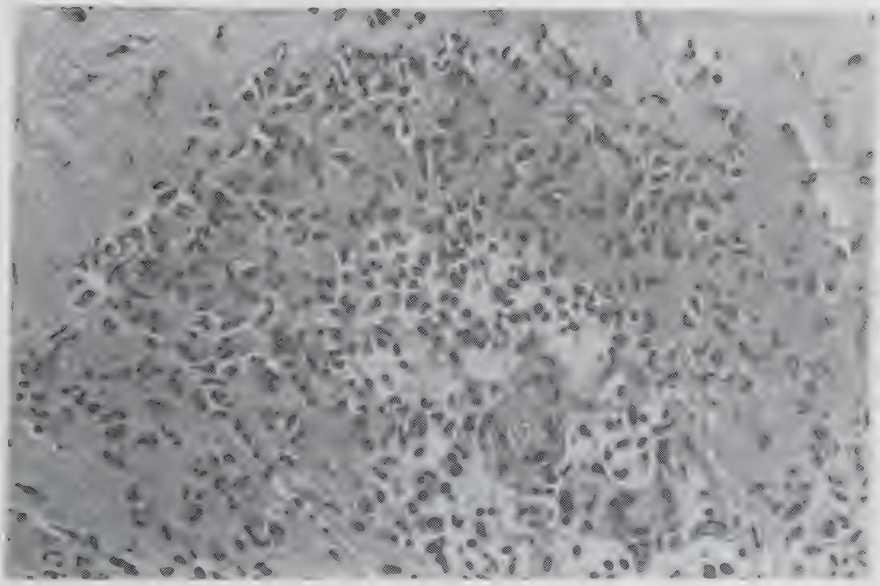


Abbildung 2

Abb. 3: Ausschnitt aus der Tiefe einer Pseudomembran bei Konjunktivitis lignosa. Im Bild sieht man in dem floriden Granulationsgewebe (links oben) hyalinisierte Bindegewebsareale (rechts unten). (Paraffin; HE; Vergr. 75x).

Abb. 4: Die starke Vergrößerung der Pseudomembran zeigt ein feines Retikulinfasernetz insbesondere in Gefäßnähe. (Paraffin; Gomori; Vergr. 190x).

Abbildung 3

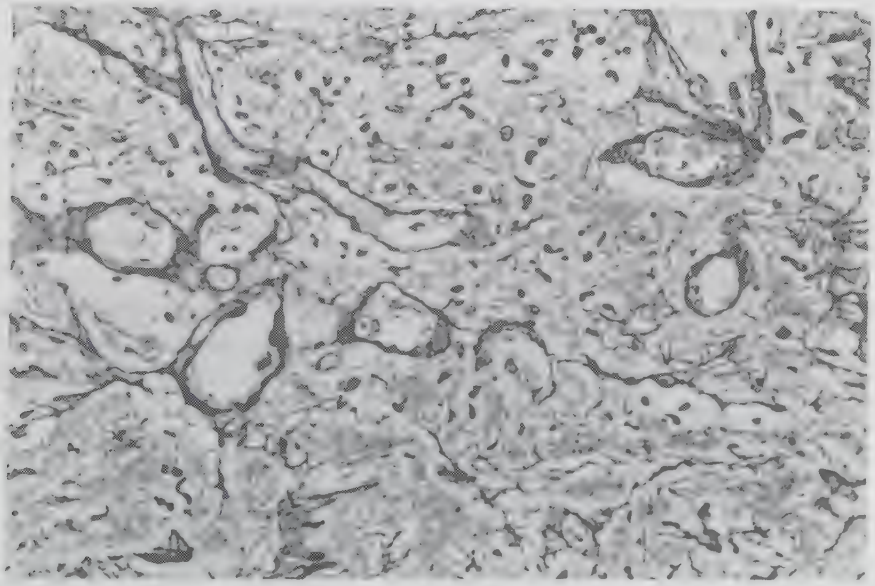


Abbildung 4

b) Elektronenmikroskopie

α) Material und Methode

Biopsate der Bindehaut der Augenlider wurden für die Elektronenmikroskopie aufgearbeitet.

Fixierung in 5%-igem Glutaraldehyd. (pH-Einstellung auf 7,3 mit 1/15 molarem Phosphatpuffer). Blockkontrastierung mit 2%-igem Osmiumtetroxyd. Einbettung in Araldit. Semidünnschnitte am Mikrotom von Reichert-Jung, modifizierte Giemsafärbung. Ultradünnschnitte am Ultracut E von Reichert-Jung. Nachkontrastierung mit 5%-iger Uranylacetatlösung in 15%-iger Äthanol- und Bleicitratlösung nach Reynolds. Untersuchungen am Elektronenmikroskop (EM 10. C. Zeiss, Oberkochen).

ß) Ergebnisse

Es finden sich die üblichen Bestandteile eines Granulationsgewebes mit Gefäßsprossen und entzündlichen Zellinfiltraten, aktiven Bindegewebszellen und fibrillären Strukturen (Abb. 5). Die im Lichtmikroskop sichtbaren hyalinen Areale erscheinen als ein Exsudat, das seiner Erscheinungsform nach als Korrelat für Fibrinoid zu interpretieren ist.

Im Granulationsgewebe fällt die große Zahl basophiler Granulozyten auf. Neutrophile Granulozyten sind insgesamt seltener zu sehen.

Die Zellen stellen sich rund mit undulierter und pseudopodienartig vorgestülpter Membran dar. Im Durchschnitt haben sie einen Durchmesser von 14 µm, wobei jeweils der größte Durchmesser berücksichtigt wurde (Abb. 5 und 6).

Die Zellkerne zeigen in den Anschnitten eine 2-3fache Segmentierung.

Die Granula sind homogen in den Zellen verteilt. In Kernnähe etwas weniger als in der Zellperipherie. Man unterscheidet runde bis ovale Granula von bakterieformen Granula. Die Durchmesser variieren überwiegend zwischen 0,1-0,5 µm. In einigen wenigen Zellen finden sich übermäßig große Granula mit einem Durchmesser von bis zu 1,2 µm (Abb. 5 und 6).

Pro Schnitt in zufällig gewählter Ebene finden sich durchschnittlich 50 Granula.

Nach der Elektronendichte lassen sich homogen dichte Granula von weniger dichten Granula unterscheiden. Einige Granula enthalten eine dichte cristalloide Struktur.

Eine Einteilung in primäre, sekundäre und tertiäre Granula erfolgte nach den weiter unten beschriebenen Kriterien und ergibt folgende prozentuale Verteilung: primäre Granula 15%, sekundäre Granula 80%, tertiäre Granula 5%.

Abb. 5: Elektronenmikroskopisches Bild aus der Pseudomembran bei Konjunktivitis lignosa. In dem amorphen Material werden einzelne Kollagenfasern und Fibrillen gefunden. Man sieht die Durchsetzung von gelapptkernigen Granulozyten und Histiozyten. Granula vom primären, sekundären und tertiären Typ sind erkennbar. Insgesamt ist die Zahl der Granula gering. (Vergr. 6000x).

Abb. 6: Aufnahme zweier Granulozyten mit primären, sekundären und tertiären Granula, unter welchen insbesondere große und unregelmäßig geformte Granula auffallen. (Vergr. 6000x).

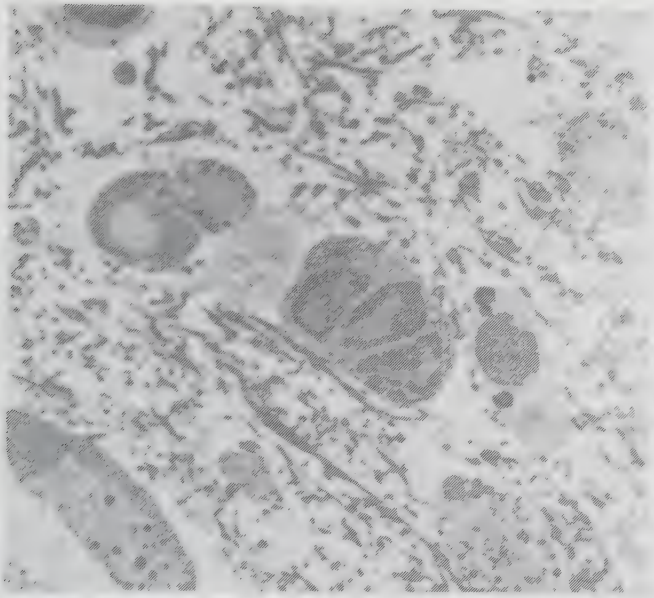


Abbildung 5

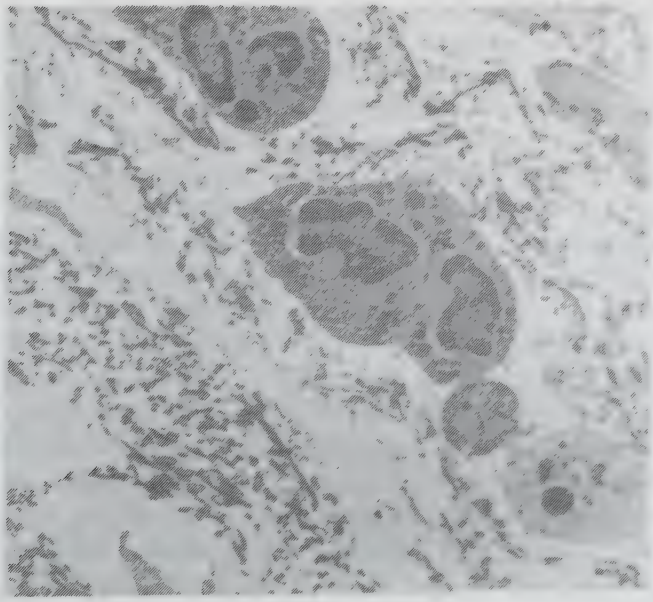


Abbildung 6

Fall 2: Patientin Tugba O., geboren 1983

1) Klinik

Die zweite Patientin wurde im September 1983 in der Türkei geboren. Über den Schwangerschaftsverlauf und die Reife des Kindes bei Geburt ist nichts bekannt. Nach Angaben einer Verwandten habe seit Geburt eine Schwellung sowie eine Membranenbildung an den Lidern beider Augen bestanden. Bei der ersten Vorstellung im Klinikum Steglitz der FU Berlin war das Kind 4 Monate alt und zeigte sich als lebhaftes, neurologisch gut entwickeltes Kind in gutem Allgemeinzustand. Eine pädiatrische Untersuchung ergab keine pathologischen Auffälligkeiten.
Der Lokalbefund war am linken Auge stärker ausgeprägt als am rechten. Es fanden sich eine Rötung und Schwellung der Ober- und der Unterlider, wodurch ein Öffnen der Augen unmöglich wurde. Darüberhinaus waren Ober- und Unterlider beider Augen mit gelblichen Membranen besetzt, die bei Entfernung leicht bluteten.
Die Behandlung bestand in wiederholter Abtragung der Membranen, täglichen Chymotrasespülungen, später auch Kinetinspülungen, täglich 2-3maliger Cortisonunterspritzung des Tarsus sowie einer antibiotischen Therapie mit Penicillin-Tropfen. Unter dieser Therapie kam es zur erheblichen Besserung des Krankheitsbildes, so daß das Kind die Augen spontan öffnen konnte. Auf das Absetzen der antibiotischen Therapie reagierte das Kind eher mit verstärkter Pseudomembranbildung. Die Behandlung wurde durch eine allergische Reaktion des Kindes auf das stündliche Tropfen von Chymotrase erschwert. Trotz der Besserung konnte eine Neubildung der Membranen nicht verhindert werden. Ambulant wurde das Kind 3 mal wöchentlich überprüft. Im Alter von 7 Monaten wurde das Kind stationär aufgenommen unter dem klinischen Bild einer Bronchopneumonie mit obstruktiver Symptomatik und einer Windeldermatitis mit Soor-Überlagerung; gleichzeitig bestanden an beiden Augen eitriges Sekret und Pseudomembranen. Auch nach Abklingen der Atemwegsinfektion bestand die Membranbildung fort und bedurfte weiterer klinischer Versorgung. Die Patientin wird jetzt bis auf Weiteres in der Ambulanz wöchentlich vorgestellt, wo je nach Lokalbefund die Membranen abgetragen werden. Sieben Monate nach der ersten Vorstellung im Klinikum Steglitz der FU

Berlin ist die Symptomatik so weit verbessert, daß auf weiteres Abtragen der Membranen verzichtet werden kann und die Behandlung konservativ fortgeführt wird.
Eine monoklonale Immunglobulinvermehrung wurde nicht festgestellt. Aus verschiedenen Bindehautabstrichen ließen sich Pneumokokken anzüchten.

2) Morphologie

a) Lichtmikroskopie

α) Material und Methode

Zwischen Januar und August 1984 sind wiederholt Biopsate der Bindehaut der Augenlider lichtmikroskopisch untersucht worden. Die Biopsate waren bis zu 10x8x2 mm groß. Die Gewinnung erfolgte auch bei dieser Patientin in Allgemeinnarkose.
Nach Fixation in Formalin wurden sie in gleicher Weise und unter Anwendung der gleichen Färbungen für die Paraffinhistologie aufgearbeitet wie in Fall 1.

ß) Ergebnisse

Wie schon in Fall 1 finden sich große Massen einer hyalinen, PAS-reaktiven Substanz mit Einlagerungen von Entzündungszellen (Abb. 7 und 9). Im Anschluß an diese Substanz existiert ein gefäßreiches Granulationsgewebe, das nach seiner Beschaffenheit auf ein sehr chronisches Geschehen hinweist. Es finden sich auffallend viele Plasmazellen, gelapptkernige Granulozyten und Lymphozyten (Abb. 8). Man kann reichlich kollagene Faserbündel sehen (Abb. 8). Zur Oberfläche hin kommt es zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes.
Die Ablagerungen im Granulationsgewebe sind stark PAS-positiv, reagieren in der Alzianblaufärbung schwach positiv, der Amyloidnachweis mit Kongorotfärbung ist negativ, die Gomorifärbung weist die Präsenz von Retikulinfasern besonders in Gefäßnähe aus (Abb. 10).

Abb. 7: Lidbindehautbiopsat bei Konjunktivitis lignosa. In der schwachen Vergrößerung sieht man neben zellreichen Arealen landkartenartige hyalinisierte Bereiche. Metaplastisch verändertes Konjunktivalepithel ist im linken Bildrand noch erkennbar. (Paraffin; HE; Vergr. 47x).

Abb. 8: Die stärkere Vergrößerung zeigt im zellreichen Anteil des chronischen Granulationsgewebes einen bemerkenswerten Reichtum von Plasmazellen. Daneben findet sich amorphes Material, Kollagenfasern und ein buntes zelliges Infiltat. (Paraffin; HE; Vergr. 470x).

Abbildung 7

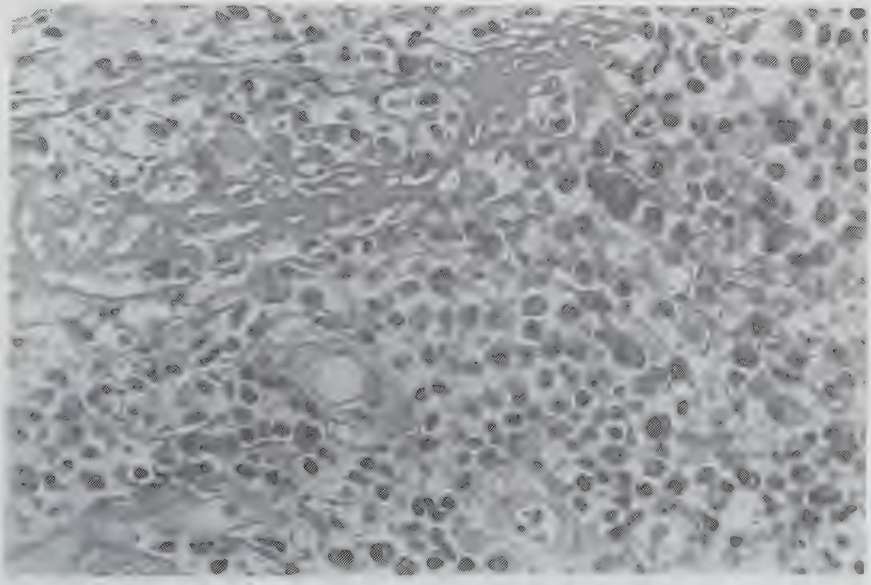


Abbildung 8

Abb. 9: Ausschnitt aus einem zellärmeren Bereich des Biopsates von Abbildung 7 mit überwiegend hyalinisiertem Bindegewebe. (Paraffin; HE; Vergr. 470x).

Abb. 10: In der Darstellung der Retikulinfasern sieht man das zarte Netz mit besonderer Vermehrung perivaskulär. (Paraffin; Gomori; Vergr. 190x).

Abbildung 9

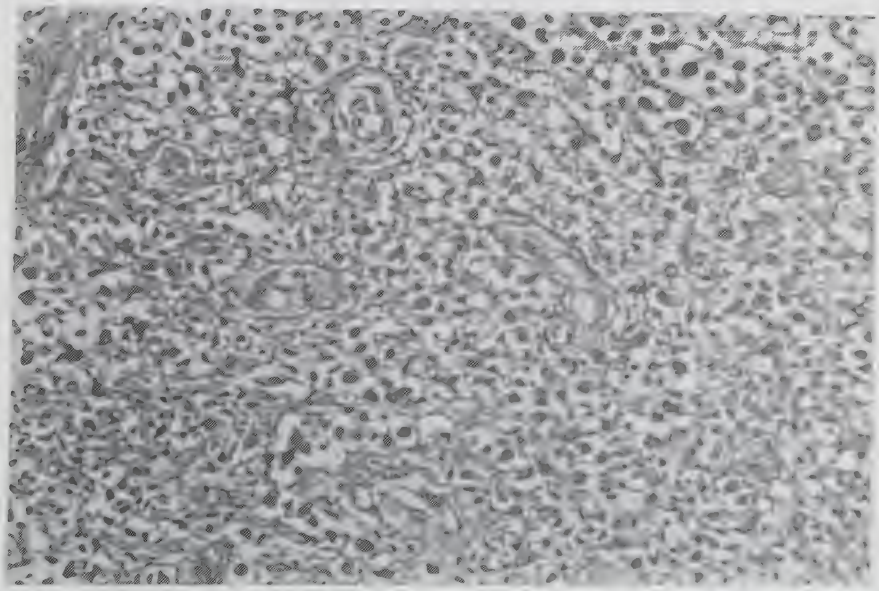


Abbildung 10

b) Elektronenmikroskopie

α) Material und Methode

Granulozyten aus peripherem venösem Blut sind elektronenmikroskopisch untersucht worden. Zur Gewinnung einer Granulozytensuspension werden 10 ml heparinisiertem Blut 2,5 ml einer 5%igen Dextranlösung zugefügt. Nach Mischen wird 30 Minuten bei 37 Grad Celsius in einem Winkel von 45 Grad inkubiert. Anschließend wird das leukozytenreiche Plasma mit Hilfe einer Pasteurpipette in zwei Glasröhrchen mit 2,5 ml Ficoll-Isopaque überführt und 20 Minuten bei 300 U/min zentrifugiert.

Nach der Zentrifugation zeichnen sich 4 Schichten ab (von oben nach unten): Plasma, Lymphozyten, Ficoll-Isopaque, Granulozyten und Erythrozyten. Nach Entfernung des Überstandes werden die kontaminierenden Erythrozyten unter Zufügung von etwa 2ml NH_4Cl-Lösung und Einsetzen der Glasröhrchen in schmelzendes Eis für 5 Minuten hämolysiert. Die Sedimente werden dann zweimal in phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen.

Die Fixierung erfolgt in 5%-igem Glutaraldehyd (pH-Einstellung auf 7,3 mit 1/15 molarem Phosphatpuffer). Blockkontrastierung mit 2%-igem Osmiumtetroxyd. Einbettung in Araldit. Semidünnschnitte am Mikrotom von Reichert-Jung (0,5 Mikrometer). Ultradünnschnitte am Ultracut E von Reichert-Jung (800 A). Nachkontrastierung mit 5%-iger Äthanol- und Bleicitratlösung nach Reynolds. Untersuchungen am Elektronenmikroskop (EM 10. C. Zeiss, Oberkochen).

ß) Ergebnisse

Im Ultradünnschnitt (800 A) können aus der granulozytären Reihe neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten unterschieden werden.

Wir haben besonders die neutrophilen Granulozyten untersucht.

Sie stellen sich als rundliche Zellen mit zum Teil pseudopodienartig vorgestülpter Membran dar (Abb. 11 und 12). Ihr durchschnittlicher Durchmesser beträgt 15 µm (n = 40), wobei jeweils der größte Durchmesser der Schnittfläche berücksichtigt wurde.

Die Zellkerne weisen je nach Anschnitt eine 2-5fache Segmentierung auf. Im Cytoplasma erkennt man vereinzelt Mitochondrien, Golgi Apparat und

endoplasmatisches Retikulum. Es finden sich reichlich versprengte Glykogenpartikel, Vesikel und eine ausgeprägte Granulierung (Abb. 11 und 12).

Die Granula sind homogen im Cytoplasma verteilt. Vielleicht etwas dichter zur Peripherie als in Kernnähe.

Der Form nach lassen sich runde bis ovale Granula und stäbchenförmige (bacilliforme) Granula unterscheiden.

Die runden Granula haben Durchmesser zwischen 0,1 und 0,5 µm.

Man kann homogen dichte Granula von homogen weniger dichten Granula unterscheiden. Außerdem gibt es Granula mit dichtem Rand und weniger dichtem Zentrum. Manche Granula enthalten eine dichte cristalloide Struktur mit einer Aufhellung zwischen dieser Struktur und der begrenzenden Granulamembran (Abb. 11 und 12).

Die Gesamtzahl der Granula pro Schnitt in einer beliebigen Ebene beträgt im Durchschnitt 63 (n = 40).

Eine Einteilung in primäre und sekundäre Granula ist nach morphologischen Kriterien nicht immer einfach. Wir haben zu den primären Granula die größeren und homogen dichten Granula gezählt, alle anderen, außer den bacilliformen tertiären Granula, haben wir den sekundären Granula zugerechnet. Bei Berücksichtigung dieser Kriterien verteilen sich die verschiedenen Granula folgendermaßen: 71 % sekundäre Granula, 18 % primäre Granula, 11 % tertiäre Granula.

Die zur Unterscheidung der primären und sekundären Granula herangezogenen Kriterien entsprechen den in der Literatur verwendeten Merkmalen (Cline, 1975).

Abb. 11: Elektronenmikroskopisches Präparat einer Granulozytensuspension von Fall 2 bei Konjunktivitis lignosa. Die Granulozyten zeigen primäre, sekundäre und tertiäre Granula. Die Granula zeigen keine pathomorphologischen Veränderungen. (Vergr. 6000x).

Abb. 12: Im Zentrum befindet sich ein neutrophiler Granulozyt. Im rechten oberen Drittel der Zelle befindet sich eine Konzentrierung von morphologisch regelrechten Granula. (Vergr. 9500x).

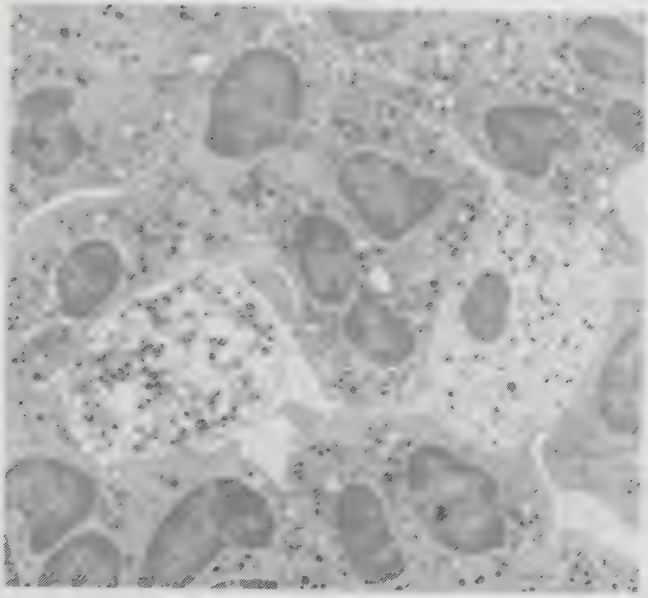
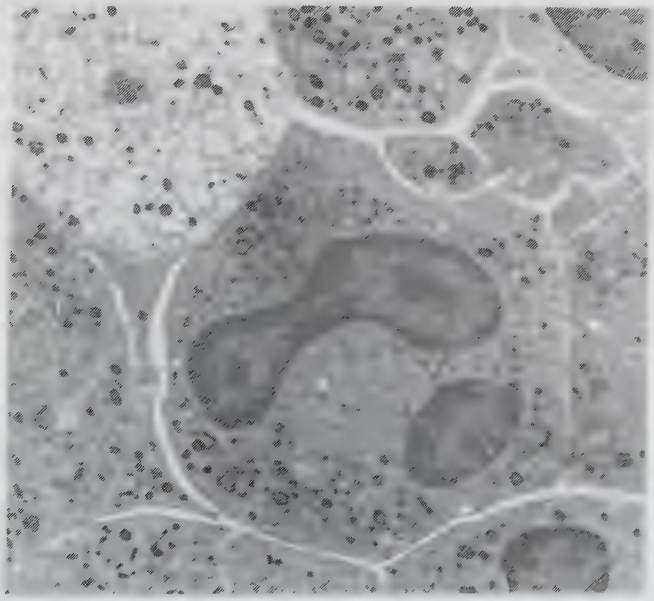


Abbildung 11



III) Kontrolluntersuchung

Als Kontrolle wurden bei einem 8-jährigem Kind, bei dem keinerlei hämatologische Erkrankungen bekannt sind, nach Anwendung der gleichen Methodik zur Gewinnung einer Granulozytensuspension (siehe Fall 2) ebenfalls neutrophile Granulozyten elektronenmikroskopisch untersucht (Abb. 13 und 14). Zur Fixierung, Einbettung und Schneidetechnik wurde wie in Fall 2 beschrieben verfahren.

Zum Vergleich wurden hier 40 Zellen untersucht.

Der Durchmesser der untersuchten Granulozyten beträgt im Durchschnitt 14 µm bei Berücksichtigung des größten Durchmessers auf der Schnittebene.

Die Kerne zeigen eine 2-5fache Segmentierung in den gewählten Schnitten. Im Cytoplasma finden sich vereinzelt Golgi-Apparat, Mitochondrien, reichlich versprengte Glykogenpartikel, Vesikel und Granula.

Die Granula sind homogen im Cytoplasma verteilt. Es finden sich runde bis ovale und stäbchenförmige Granula (Abb. 13 und 14).

Die Durchmesser liegen zwischen 0,1 und 0,5 µm. Es gibt homogen dichte und homogen weniger dichte Granula. Daneben gibt es Granula mit dichtem Zentrum und weniger dichter Peripherie und Granula mit dichtem peripheren Ring und hellem Zentrum. Manche enthalten eine dichte cristalloide Struktur (Abb. 13 und 14).

Pro Anschnitt lassen sich im Mittel 102 Granula zählen. Die Einteilung in primäre, sekundäre und tertiäre Granula nach den gleichen Kriterien wie in den Fällen 1 und 2 ergibt folgende prozentuale Verteilung: 18% primäre Granula, 75% sekundäre Granula, 7% tertiäre Granula.

Abb. 13: Elektronenmikroskopisches Präparat einer Granulozytensuspension eines Kontrollpatienten ohne Konjunktivitis lignosa. Homogene Granulaverteilung. (Vergr. 6000x).

Abb. 14: In der Vergrößerung sieht man primäre, sekundäre und tertiäre Granula daneben Glycogen. Insgesamt enthält die Zelle mehr Granula als bei den Abbildungen im Fall der Konjunktivitis lignosa. (Vergr. 9500x).

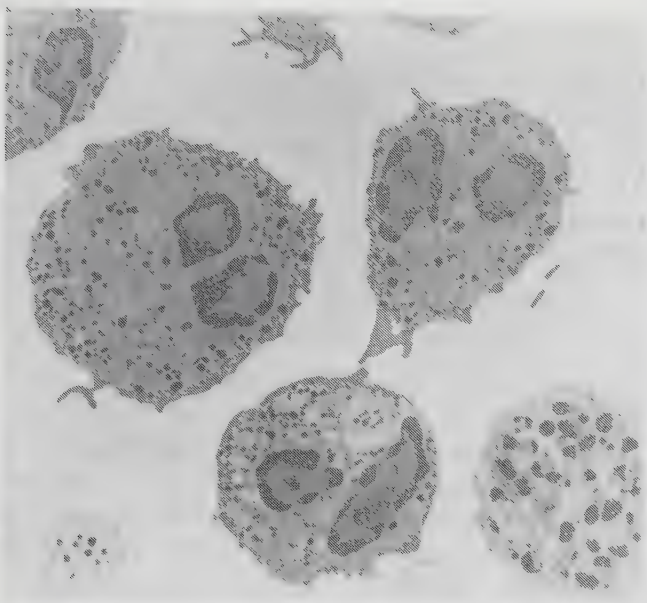


Abbildung 13

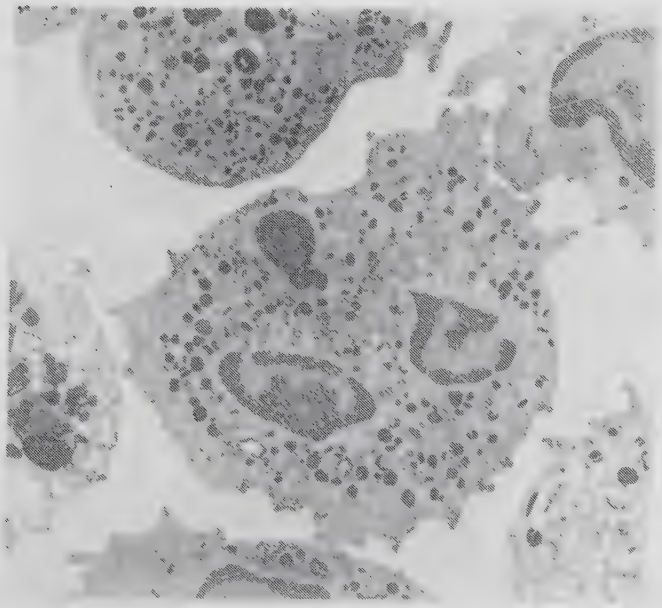


Abbildung 14

IV) Vergleichende Untersuchung

In der folgenden Übersicht (Tabelle 7) sind die quantitativen Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der neutrophilen Granulozyten unserer beiden Patientinnen mit einer Kontrolle und den Normwerten verglichen.
Bei Fall 2 und der Kontrolle handelt es sich um zirkulierende Granulozyten, in Fall 1 sind die Granulozyten im Konjunktivalbindegewebe untersucht worden.

Tabelle 7: Quantitative Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen der neutrophilen Granulozyten zweier Patientinnen mit Konjunktivitis lignosa im Vergleich mit einer Kontrolle und den Normalwerten.

	Normal	Fall 1	Fall 2	Kontrolle
Granulozytengröße (in µm)	11-12	14 (n=20)	15 (n=40)	14 (n=40)
Granulagröße (in µm)	0,1-0,5	0,1-1,2	0,1-0,5	0,1-0,5
Granulazahl	siehe Text	50	66	102
Primäre Granula	20%	15%	18%	18%
Sekundäre Granula	75%	80%	74%	75%
Tertiäre Granula	5%	5%	8%	7%

Alle Angaben über die Granula beziehen sich auf 40 untersuchte Zellen in Fall 2 und in der Kontrolle. In Fall 1 konnten nur 20 Zellen ausgewertet werden.
Herauszuheben ist die verminderte Granulierung in den Zellen der beiden Patientinnen im Vergleich zur Kontrolle.
Da sich die Angaben in der Literatur auf die Menge der Granula pro Zelle beziehen und nicht auf einen Anschnitt wie in unserem Fall, können die Werte nicht verglichen werden.
Bemerkenswert ist auch die Vergrößerung der Granula in einigen wenigen Zellen in Fall 1.

D) Diskussion

Im Rahmen der Veröffentlichungen zum Thema Konjunktivitis lignosa sind in der Vergangenheit folgende Untersuchungen durchgeführt worden:
Lichtmikroskopie
Elektronenmikroskopie
Immunfluoreszenzmikroskopie
Histochemie
Bakteriologie/Virologie.

Die Befunde sind unterschiedlich oder zumindest unterschiedlich gewichtet. Diese Tatsache führt zu einer ganzen Reihe unterschiedlicher Auffassungen zur Pathogenese der Konjunktivitis lignosa:

-Nekrotisierende Entzündung mit fibrinöser Exsudation (Nover, 1964)
-Hereditäre Stoffwechselstörungen des Schleimhautbindegewebes (Francois u. Victoria-Troncoso, 1968)
-Virologische Genese (Obrucnikova u. Mitarb., 1968)
-Abnorme Gefäßpermeabilität (Kanai u. Polack, 1971)
-Thesaurismose (Mawas u. Mitarb., 1971)
-Störungen des Mucopolysaccarid- und Kollagenstoffwechsels mit Vermehrung der Glycosaminoglycane (Gärtner, 1974)
-Traumatische Auslösung des ersten Krankheitsschubes (Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975)
-Faserbildungsstörung (Lütjen-Drecoll u. Mitarb., 1975)
-Autoimmunkrankheit (Frimodt-Moller, 1973; Pau u. Haensch, 1978)
-Chemische Reizung durch Silbernitrat und Kupfersulfat (Kosik u. Mitarb.,1980)
-Allergische Vasculitis (Kosik u. Mitarb., 1980).

Die Vielzahl dieser Meinungen zeigt nach unserer Ansicht, daß es sich bei der Konjunktivitis lignosa entweder um ein Symptom verschiedener Krankheiten handelt oder aber, was uns wahrscheinlicher erscheint, daß die wahre Ätiologie der Erkrankung bisher nicht bekannt ist. Gegen die erste Vermutung spricht auch das seltene Auftreten der Konjunktivitis lignosa.

Vor dem Hintergrund der ungeklärten Pathogenese sind auch die unbefriedigenden therapeutischen Erfolge zu sehen. Das Ziel, die proliferative und sekretorische Aktivität der Konjunktivalbindehaut zu hemmen, ist trotz Einsatz der verschiedenen oben erwähnten Maßnahmen nicht regelmäßig zu erreichen.

Die beiden vorgestellten Fälle weisen klinisch die typischen Symptome der Konjunktivitis lignosa auf: Verhärtung der Ober- und Unterlider, Bildung von Pseudomembranen an der Konjunktiva tarsi. Bei einer Patientin tritt die Pseudomembranbildung auch auf der Konjunktiva bulbi auf, was in keinem der bisher veröffentlichten Fälle beschrieben ist. Die Erkrankung tritt in einem Fall in Anschluß an eine Masernerkrankung auf, im anderen Fall bestehen die Veränderungen an der Bindehaut seit der Geburt, verschlechtern sich aber deutlich im Zusammenhang mit einer obstruktiven Bronchopneumonie und einer Windeldermatitis mit Soor-Überlagerung, bei allgemein verschlechterter Abwehrlage des kindlichen Organismus. Die Hornhaut ist nur in einem Fall einseitig leicht mitbeteiligt.
Die Licht- und Elektronenmikroskopie aus Biopsaten der Konjunktivalbindehaut entsprechen den Charakteristika bei Konjunktivitis lignosa. Auch die histochemischen Untersuchungen zur Natur der Ablagerungen im Bindegewebe der betroffenen Lider ergeben die üblichen Ergebnisse.
Die Behandlung wurde nach den in der Literatur erwähnten Richtlinien durchgeführt. Außer mit häufigem mechanischem Abtragen der Membranen, wobei es zu heftigen Blutungen kam, wurde mit Hyaluronidase- und Chymotrasespülungen sowie mit Gehatyl- und Terracortiltropfen behandelt. Zusätzlich wurden in beiden Fällen subkonjunktival Cortisondepots gespritzt. Eine Superinfektion in Fall 2 wurde mit Penicillintropfen behandelt. Besonders in Fall 2 konnte unter dieser Therapie eine deutliche Verbesserung der Symptome erzielt werden.

Überlegungen zur Pathogenese:

Übereinstimmend weisen die Autoren auf die Ablagerungen im Konjunktivalbindegewebe und auf deren Natur als Mucopolysaccaride hin. Francois u. Victoria-Troncoso (1968) und Gärtner (1974) glauben ursächlich an eine übergeordnete Stoffwechselstörung, die im Konjunktivalbindegewebe zur Ablagerung von Mucopolysaccariden führt. Wie im Fall von Gärtner (1974) zeigt auch eine unserer Patientinnen mit einer Erhöhung der Hydroxyprolinausscheidung einen Hinweis auf eine Störung im Kollagenstoffwechsel.

Bei Betrachtung der histologischen Präparate unserer beiden Patientinnen sowie der in der Literatur gezeigten Präparate hat sich uns die Frage gestellt, warum das im Bindegewebe abgelagerte Material nicht phagozytiert wird. Wir vermuten hinter dieser Tatsache eine Funktionsstörung der Granulozyten. Bedenkt man auch, daß am ehesten noch eine enzymatische Behandlung mit Hyaluronidase und Chymotrase zu einer deutlichen Verbesserung der Befunde führt, kann man sich fragen, welcher Bestandteil eines normalen Granulationsgewebes die enzymatische Ausstattung hätte, um diese überschießende Ablagerung im Bindegewebe der Konjunktiva zu verhindern. Hierzu kämen die neutrophilen Granulozyten mit ihren Enzymen in Frage. Die Enzyme der neutrophilen Granulozyten befinden sich in den Granula, von denen man mittlerweile mit Sicherheit zwei Typen unterscheidet (Bainton u. Mitarb., 1971) und einen dritten Typ vermutet (Cline, 1975). Man unterscheidet hauptsächlich zwischen Granula vom Typ A (= spezifische oder sekundäre Granula) und Granula vom Typ B (= azidophile oder primäre Granula (Tanaka u. Goodman, 1972).

Primäre Granula: Sie erscheinen im Stadium des Promyelozyten, haben einen Durchmesser von 0,4 µm und erscheinen im Elektronenmikroskop als homogene dichte Sphären. Im reifen neutrophilen Granulozyten machen sie etwa 20% der Granula aus.
Primäre Granula werden funktionell für Lysosomen gehalten. Sie enthalten die in Tabelle 8 aufgeführten Enzyme.

Sekundäre Granula: Sie erscheinen im Stadium des Myelozyten, haben einen Durchmesser von 0,3 Mikrometern, erscheinen weniger dicht im Elektronenmikroskop als primäre Granula und können eine kristalloide Struktur enthalten. Im reifen neutrophilen Granulozyten machen sie etwa 80% der Granula aus.
Man nimmt an, daß die primären Granula vom Stadium des Myelozyten an nicht mehr produziert werden und ihre Zahl durch Zellteilung kontinuierlich abnimmt, während sekundäre Granula weiterhin produziert werden und sie somit den Hauptteil der Granula in der reifen Zelle ausmachen. Der enzymatische Inhalt der sekundären Granula ist in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8: Die Enzyme der Granula neutrophiler Granulozyten.

Primäre Granula	Sekundäre Granula
(Cline, 1975)	
Myeloperoxydase	Alkaline Phosphatase
Lysozyme	Lysozyme
Sulfatierte Mucopolysaccaride	Aminopeptidase
Saure Phosphatase	
Saure Hydrolasen	
(Murphy, 1976)	
Coagulase	
Elastase	
Amylase	

Tertiäre Granula: Sie sind klein und erscheinen im reifen Granulozyten. Sie sind von mittelmäßiger bis hoher Elektronendichte und variieren in der Form von rund bis bakterieform länglich (Ghadially, 1982).

Neben der Form, der Größe, der Elektronendichte und dem enzymatischen Inhalt der Granula ist die Anzahl der Granula im Granulozyten ein weiteres Charakteristikum. Die absoluten Zahlen variieren bei den einzelnen Autoren:

400 - 700 Granula/Granulozyt (Bessis u. Thiery, 1961)

200 - 300 Granula/ Schnitt in Golgi-Ebene im Myelozyten (Bainton u. Mitarb., 1971)

200 Granula/Granulozyt (Murphy, 1976)

Eine umfassende Übersicht über die morphologischen Anomalien der Leukozyten und deren Granulation findet sich bei Undritz (1974). Die morphologischen Unregelmäßigkeiten der Granula können deren Größe, deren Form und deren Anzahl betreffen. Beispielsweise beim Chediak-Steinbrinck-Higashi Syndrom (Steinbrinck, 1948), bei dem große Granula (bis zu 5 µm) in den neutrophilen Granulozyten auffallen. Außerdem sind die Granula unregelmäßig gerundet, zackig oder dreieckig. Die Granulierung wird im Ganzen als vermindert angegeben.

Derartig grobe morphologische Abweichungen von der Norm lassen sich in den Fällen unserer beiden Patientinnen nicht nachweisen. Im Vergleich zu einem Kontrollkind erscheint die Granulierung insgesamt vermindert, bei Erhaltung der normalen prozentualen Verteilung in primäre, sekundäre und tertiäre Granula. In einigen wenigen Zellen in Fall 1 fällt eine deutliche Vergrößerung der Granula auf.

Anzumerken ist, daß in der Literatur Angaben zur Anzahl der Granula pro Granulozyten nur sehr spärlich zu finden sind. An den obengenannten Zahlen erkennt man den Spielraum von 200 bis zu 700 Granula pro Zelle. Wahrscheinlich drückt sich in diesen Zahlen die Tatsache aus, daß die Granulierung kein starres Element der Zellen ist, sondern daß es unter einer physiologischen Degranulierung nach Phagozytose ständig zu Änderungen im Granulavorrat des Granulozyten kommt. In der von uns herangezogenen Literatur fanden sich leider keine Angaben zur Granulazahl pro Schnitt im reifen neutrophilen Granulozyten. Hier werden nur

Angaben pro Zelle gemacht.

Diese Arbeit beschränkt sich auf eine elektronenmikroskopische Untersuchung der neutrophilen Granulozyten in zwei Fällen von Konjunktivitis lignosa. Bei aller gebotenen kritischen Zurückhaltung gegenüber der vermeintlichen Verminderung der Granulierung sowie der Vergrößerung der Granulierung in Fall 1 ist es angezeigt, bei zukünftig auftretenden Fällen, in funktionellen Tests, wie sie z.B. von Haferkamp (1974) unter anderer Fragestellung durchgeführt worden sind, die enzymatische Ausstattung sowie die Chemotaxis der Granulozyten bei Konjunktivitis lignosa zu prüfen.

Dieses empfiehlt sich, da die Granula der neutrophilen Granulozyten aufgrund der Qualität ihrer Enzyme (vergleiche Tabelle 8) eine lysosomale Funktion erhalten.

Als ursächlich denkbar beim Auftreten einer chronischen Bindegewebserkrankung sind sowohl ein Überschuß als auch ein Mangel an lysosomalen Enzymen.

a) Überschuß an lysosomalen Enzymen: Bei einer ganzen Reihe chronischer Bindegewebserkrankungen ist bekannt, daß es nach einer Labilisierung der Lysosomenmembranen in den phagozytierenden Zellen zu einer Anhäufung lysosomaler Enzyme im extrazellulären Gewebe kommt (Riede, 1976). Diese Anhäufung führt dann zu einer enzymatischen Spaltung körpereigener Proteoglykane im Bindegewebe. Die Spaltprodukte weisen einen antigenen Charakter auf, worauf der Organismus mit der Bildung von Autoantikörpern reagiert. Der Überschuß an lysosomalen Enzymen unterhält somit einen immunpathologischen Prozess. Ein solcher Prozess ist bei der Konjunktivitis lignosa denkbar zumal sich Proteoglykane als potenttielle Antigene laut Gärtner (1974) in übermäßigen Mengen im konjunktivalen Bindegewebe bei Konjunktivitis lignosa wiederfinden.

b) Mangel an lysosomalen Enzymen: Ein Mangel an granulären Enzymen kann dafür verantwortlich sein, daß bereits phagozytiertes Material nicht abgebaut werden kann und im Bindegewebe abgelagert wird.

Damit Phagosom und Granula miteinander in Kontakt kommen, müssen sich die Granula intrazellulär deplazieren. Dies wird durch einen komplizierten Mechanismus der Polymerisation und Depolymerisation von Microtubuli möglich. Auch hier wären Störungen denkbar.

Nicht zuletzt könnten Phagozytosefähigkeit und Chemotaxis der Granulozyten gestört sein.

E) Zusammenfassung

Die Konjunktivitis lignosa ist eine sehr seltene chronische Lidbindehautentzündung. In ihrem Verlauf kommt es durch Ausbildung charakteristischer Pseudomembranen zur Verhärtung der Ober- und Unterlider. In der Literatur sind 82 Fälle beschrieben.

In dieser Arbeit werden zunächst in einer Literaturübersicht die klinischen Manifestationen, die verschiedenen Untersuchungen sowie die therapeutischen Bemühungen bei den publizierten Fällen von Konjunktivitis lignosa dargelegt. Als Ausgangspunkt dient eine Arbeit von NOVER (1964), in welcher die bis dahin bekannten Fälle referiert sind.

Bemerkenswert ist, daß die Prädominanz des weiblichen Geschlechtes geringer ist als früher angenommen wurde. Die Konjunktivitis lignosa tritt zwar bevorzugt im Kindesalter auf; es handelt sich jedoch nicht um eine "Erkrankung kleiner Mädchen". Sie kann in jedem Lebensalter beobachtet werden.

Zwei Kasuistiken der Konjunktivitis lignosa werden vorgestellt. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Lidbindehautbiopsien der Patienten sind durchgeführt worden. Es handelt sich histopathologisch um ein chronisches Granulationsgewebe.

In einem weiteren Teil wird der Hypothese nachgegangen, daß der Konjunktivitis lignosa eine Störung der Auflösung und Resorption des Granulationsgewebes, d.h. eine Wundheilungsstörung zugrunde liegen könnte. Deshalb wurden elektronenmikroskpische Untersuchungen an neutrophilen Granulozyten beider Fälle durchgeführt. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrolluntersuchung und den Normwerten aus der Literatur verglichen.

Die Anzahl der Granula in den neutrophilen Granulozyten ist in beiden Fällen deutlich vermindert. In einem der Fälle sind die Granula auch vergrößert. Die Ergebnisse stützen die These, daß die Konjunktivitis lignosa Ausdruck einer Wundheilungsstörung ist. In Untersuchungen an künftig auftretenden Fällen müßen die Ergebnisse gesichert werden. Dabei sollten auch funktionelle Tests an Granulozyten eingeschlossen sein.

F) Literatur

Ariga K, Shintomi Y (1977)
Ligneous Conjunctivitis
Jpn J Clin Ophthal 31: 277-283

Bainton DF Ullyot JL Farquhar MG (1971)
The developement of neutrophilic polymorphonuclear leucocytes in human bone marrow
J Exp Med 134: 907

Benoit M (1935)
Un cas de conjonctivite pseudo-membraneuse non diphterique s' accompagnant de lesions bucco-pharyngees eruptives
Ann Oculist 172: 222-225

Bessis M, Thiery JP (1961)
Electron microscopy of human white blood cells and their stem cells
Int Rev Cytol 12: 199-239

Bietti G, Quaranta CA (1969)
Contributo clinico agli attuali orientamienti terapeutici della congiuntivite lignea
Doc Ophthalmol 26: 629-638

Bonnet P, Colrat A (1938)
Conjonctivite a fausses membranes
Soc Ophtalmol Paris: 481-485

Breton-Gorius J (1966)
Structures periodiques dans les granulations eosinophiles et neutrophiles des leucocytes polynucleaires du sang de l'homme
Nouv Rev Franc d Hematologie 6: 195-208

Bujadoux F (1942)
Les conjonctivites ligneuses
Soc Ophtalmol Midi France 1: 417-422

Cambers JD, Blodi FC, Golden B, Mc Kee AP (1969)
Ligneous Conjunctivitis
Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 73: 996-1004

Cline MJ (1975)
The white cell
Harv Uni Press, Cambridge (Massachusetts) S 5-17

Cooper TJ, Kazdan JJ, Cutz E (1979)
Ligneous conjunctivitis with tracheal obstruction A case report with light and electron microscopy findings
Can J Ophthalmol 14: 57

Duke-Elder S (1965)
Ligneous Conjunctivitis
Syst Ophthalmol 8: 95-99

Firat T (1974)
Ligneous Conjunctivitis
Am J Ophthalmol 78: 679-688

Francois J, Victoria-Troncoso V (1967)
La conjonctivite ligneuse
Ophthalmol Basel 154: 470-482

Francois J, Victoria-Troncoso V (1968)
Treatment of ligneous conjunctivitis
Am J Ophthalmol 65: 674-679

Frimodt-Moller J (1973)
Conjunctivitis ligneosa combined with a dental affection
Acta Ophthalmol 51: 34-38

Gärtner J (1974)
Zur Therapie und Pathogenese der Konjunktivitis lignosa
Albr v Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 190: 229-245

Gallois A (1956/57)
Sur un cas de conjonctivite ligneuse
Wiss Z Ernst Moritz Arndt-Univ (Greifswald) Math Naturwiss 4: 41-44

Ghadially FN (1982)
Ultrastructural pathology of the cell and matrix
Butterworths: London-Boston-Sydney-Wellington-Durban-Toronto S 486-493

Guerra R, Tosi P, Bonanni R (1969)
Congiuntivite amiloidosica e plasmacellulare clinicamente congiuntivite lignea
Arch De Vecchi Anat Patol 53: 487-498

Haferkamp O, Bültmann B, Kleeberg UR, Haas RJ, Borowski K, Wildfeuer A, Schachenmayr W, Heymer B, Niethammer D, Kleihauer E (1974)
Serumabhängige Funktionsstörungen der Granulozyten
Dtsch Med Wschr 99: 182-189

Hery J, Demailly P, Dhermy P (1966)
Conjonctivite ligneuse
Bull Soc Ophtalmol France 66: 277-284

Kanai A, Polack FM (1971)
Histologic and electron microscop studies of ligneous conjunctivitis
Amer J Ophthalmol 72: 909-916

Katsourakis N, Roussos J (1966)
Ligneous Conjunctivitis
Bull Soc Hellen Ophthalmol 34: 98-100

Kosik D, Landolt E, Speiser P (1980)
Conjunctivitis Lignosa
Klin Mbl Augenheilk 176: 640-643

Landolfo V, De Simone S, Federico A, Albini L (1979)
Clinical and biochemical study of ligneous conjunctivitis
Metab Pediat Ophthalmol 3: 21-23

Legrand J, Hervouet F, Ertus (1971)
La conjonctivite ligneuse des petites filles
Bull Soc Ophtalmol France 71: 1077-1085

Lisch K (1972)
Ablagerungskonjunktivitiden
Klin Mbl Augenheilk 160: 87-92

Lütjen-Drecoll E, Sames K, Straub W, Krug Kp (1975)
Klinische elektronenmikroskopische und histologische Untersuchungen bei Konjunktivitis lignosa
Albr v Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 194: 175-191

Mawas E, Tremoulet O, Moulinard L, Morard J (1971)
Evolution d'une conjonctivite ligneuse
Bull Soc Ophtalmol France 71: 1068-1077

Mc Grand JC, Rees DM, Harry J (1969)
Ligneous Conjunctivitis
Brit J Ophthalmol 53: 373-381

Murphy P (1976)
The neutrophile
Plenum Publishing Corporation: Baltimore (Maryland) S 20-40

Newcomer V, Klein A (1977)
Ligneous Conjonctivitis
Arch Dermatol 113: 511-512

Nover A (1964)
Über die als Konjunktivitis lignosa bezeichnete chronische pseudomembranöse Bindehautentzündung
Klin Mbl Augenheilk 145: 221-233

Obrucnikova E, Svec V, Borecky L (1977)
K diaknostice a terapii conjunctivitis lignosa
Ceskoslovenska Oftalmol 33: 251-256

Oksala A, (1950)
A case of conjunctivitis membranacea
Acta Ophthalmol Kbh 28: 179-184

Pau H (1974)
Differentialdiagnose der Augenkrankheiten
Georg Thieme Verlag: Stuttgart S 134-164

Pau H, Haensch R (1978)
Die Conjunktivitis lignosa - eine Autoimmunerkrankung?
Klin Mbl Augenheilk 173: 644-647

Riede U (1976)
Die Rolle der Lysosomen bei Erkrankungen des Bindegewebes
Verh Dtsch Ges Path 60: 133-146

Riemer H (1934)
Membranous conjunctivitis
Amer J Ophthalmol 17: 850

Rouher F, Mercier J (1954)
Suite d'une observation de conjonctivite ligneuse
Bull Soc Ophtalmol France: 434-435

Sood N (1968)
Ligneous Conjunctivitis (Recurrent membranous conjunctivitis)
J All India Ophthalmol Soc 16: 148-151

Sourdille GP, Legrand L (1942)
Un cas de conjonctivite ligneuse des fillettes
Bull Soc Ophtalmol Paris. 458-459

Spaeth GL (1967)
Chronic membranous conjunctivitis
Amer J Ophthalmol 64: 300-305

Spencer LM, Straatsma BR, Foos RY (1968)
Ligneous Conjunctivitis
Amer J Ophthalmol 80: 365-368

Steinbrinck W (1948)
Über eine neue Granulationsanomalie der Leukozyten
Dtsch Arch Klin Med 193: 577-581

Stutte HJ, Müller-Hermelink HK (1976)
Lysosomen in Blutzellen als diagnostischer Parameter
Verh Dtsch Ges Path 60: 155-175

Tanaka Y, Goodman JR (1972)
Electron microscopy of human blood cells
Harper and Row Publ: New York-Evanston-San Francisco-London S 89-179

Undritz E (1974)
Die erblich-konstitutionellen morphologischen Anomalien der Leukozyten.
In: Handbuch der Inneren Medizin Bd II/4 (Hrsg Begemann H)
Springer: Berlin-Heidelberg-New York S 355-466

Weinstock SM, Kielar RA (1975)
Bulbar ligneous conjunctivitis after pterygium removal in an elderly man
Amer J Ophthalmol 79: 913-916

G) Danksagung

Herrn Professor Dr. S. Blümcke danke ich für die Überlassung des Themas der Arbeit und für seine freundliche Unterstützung.

Herrn Priv. Doz. Dr. F. Pfannkuch habe ich für die umfassende Betreuung der Arbeit zu danken.

Herrn Professor Dr. J. Wollensak, dem Direktor der Augenklinik am Universitätsklinikum Charlottenburg und seinem Mitarbeiter Herrn Dr. R. Zorn gilt mein besonderer Dank für die Unterstützung und zur Verfügungstellung der klinischen Unterlagen einer der Patientinnen.

In gleicher Weise habe ich Frau Professor Dr. B. Schmidt von der Augenklinik des Klinikums Steglitz der Freien Universität und dem wissenschaftlichen Assistenten Herrn Dr. N. Koeller zu danken, die meinen Anliegen immer große Aufgeschlossenheit entgegenbrachten.

Frau L. Maznain hat mich wesentlich bei der Herstellung und Bearbeitung der elektronenmikroskopischen Präparate unterstützt. Ich möchte ihr hierfür vielmals danken.

Frau G. Diederichs von der medizinischen Klinik und Poliklinik des Universitätsklinikums Charlottenburg -Blutbank- danke ich für die Anfertigung der Granulozytensuspensionen.

Frau B. Kraft habe ich dafür zu danken, daß sie mich in die Textverarbeitung am Personalcomputer eingewiesen hat.

H) Lebenslauf

Als zweites Kind der Eheleute Herbert Schmidt und Anita, geborene Soinski, wurde ich am 13.2.1955 in Düsseldorf geboren.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich dort die Evangelische Volksschule an der Kirchfeldstraße. Ostern 1965 wurde ich im Städtischen Lessing Gymnasium in Düsseldorf eingeschult, das ich im Januar 1967 verließ, um nach einer Umsiedlung das Städtische Gymnasium in Troisdorf zu besuchen. Nach der Rückkehr nach Düsseldorf im Juli 1969 besuchte ich das städtische Max-Planck Gymnasium, wo ich am 15.6.1974 das Abitur bestand.
1977 habe ich das Studium der Humanmedizin an der Faculte de Medecine in Montpellier, Frankreich begonnen. Ab 1982 studierte ich an der Freien Universität Berlin. Die ärztliche Vorprüfung habe ich 1980 vor dem Landesprüfungsamt Nordrhein Westfalen in Düsseldorf bestanden. Den ersten und zweiten Teil des Staatsexamens habe ich im März 1983 beziehungsweise 1984 vor dem Landesprüfungsamt Berlin erfolgreich abgelegt. Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 10.4. und am 30.4.1985 erfolgreich ab und erhielt am 7.5.1985 die Approbation als Arzt.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen